

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年 10 月 27 日 (27.10.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/100365 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07D 495/04, A61K 31/4365,
31/4545, 31/4725, 31/496, 31/5377, 31/541, 31/55,
31/551, 31/553, 31/554, A61P 19/02, 19/08, 19/10, 29/00

(74) 代理人: 矢口 敏昭, 外(YAGUCHI, Toshiaki et al.); 〒
1408710 東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 三共株
式会社内 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/007025

(22) 国際出願日: 2005 年 4 月 11 日 (11.04.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2004-116366 2004 年 4 月 12 日 (12.04.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三共
株式会社 (SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP];
〒1038426 東京都中央区日本橋本町 3 丁目 5 番 1 号
Tokyo (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 大泉 喜代志
(OIZUMI, Kiyoshi). 内藤 寛 (NAITO, Satoru). 中尾 彰
(NAKAO, Akira). 篠塚 剛 (SHINOZUKA, Tsuyoshi).
松井 智 (MATSUI, Satoshi). 島田 神生 (SHIMADA,
Kousei).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

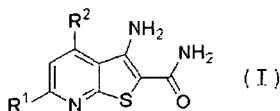
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護
が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: THIENOPYRIDINE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: チエノピリジン誘導体



(57) Abstract: The invention provides osteogenesis-promoting compounds, namely, compounds represented by the general formula (I) and pharmacologically acceptable salts thereof: wherein R¹ is H or alkyl; R² is R^aS-, R^aO-, R^aNH-, R^a(R^b)N-, or cyclic amino; and R^a and R^b are each optionally substituted alkyl, optionally substituted cycloalkyl, or the like.

(57) 要約: 本発明は骨形成を促進する化合物を提供する。(1) 下記一般式 (I) を有する化合物又はその薬理
上許容される塩。【化 1】 [R¹: H, アルキル, R²: R^aS-, R^aO-, R^aNH-, R^a(R^b)N- 又は環状アミノ、R^a、R^b: 置換可アルキ
ル、置換可シクロアルキル等]

明 細 書

チエノピリジン誘導体

技術分野

[0001] 本発明は骨形成を促進する化合物に関する。

背景技術

[0002] チエノピリジン誘導体がI κ B kinase complex阻害作用を有することは知られている。(特許文献1参照) また、3-アミノ-4-(ジメチルアミノ)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミドおよび3-アミノ-4-アニリノチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミドが公知化合物として知られている。(非特許文献1参照) しかし、それらの化合物が骨に及ぼす影響は報告されていない。

特許文献1:国際公開第03/103661号明細書

非特許文献1: Pharm.Chem.J.(Engl. Transl.),26,870-874,(1992)

発明の開示

発明が解決しようとする課題

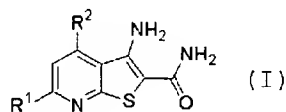
[0003] 本発明者らは、骨形成を促進する化合物について鋭意研究を行った結果、チエノピリジン誘導体が優れた薬理効果を有することを見出して本発明を完成した。

課題を解決するための手段

[0004] 本発明は、

(1) 下記一般式(I)

[0005] [化1]

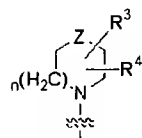


[0006] [式中、

R¹は、水素原子、シクロプロピル基又はC₁-C₆アルキル基を示し、

R²は、R^aS-、R^aO-、R^aNH-、R^a(R^b)N-又は

[0007] [化2]



[0008] を有する基を示し、

R^a 及び R^b は、同一若しくは異なって、それぞれ、置換基群 α 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基;置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_3-C_8 シクロアルキル基;置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び／若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロシクリル基;置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール基;又は、置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び／若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロアリール基を示し、

R^3 及び R^4 は、同一若しくは異なって、それぞれ、水素原子;置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される1個の基;置換基群 γ から選択される基で置換された C_1-C_6 アルキル基;又は、置換基群 γ から選択される基で置換された C_1-C_6 アルコキシ基を示し、

更に、 R^3 及び R^4 は、 R^3 及び R^4 がとなりあった炭素原子に結合している場合、それらが結合している炭素原子を含めて、置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_3-C_8 シクロアルキル基;置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び／若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロシクリル基;置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール基;又は、置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び／若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロアリール基を形成していてもよく、

Zは、単結合;二重結合;酸素原子;硫黄原子;スルフィニル;スルホニル;又は式 R^5

N<を有する基を示し、

R^5 は、水素原子;置換基群 α 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていて
もよい C_1-C_6 アルキル基;置換基群 α 及び置換基群 γ から選択される基で置換され
ていてもよい C_2-C_6 アルケニル基;置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から
選択される基で置換されていてよい C_3-C_8 シクロアルキル基;置換基群 α 、置換
基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてよい、硫黄原子、酸素
原子及び/若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロシクリル基;置換基
群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてよい C_6-C_{10}
アリール基;置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換さ
れていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び/若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃
至7員ヘテロアリール基;ホルミル基;置換基群 α 及び置換基群 γ から選択される基
で置換されていてよい C_2-C_7 アルキルカルボニル基;置換基群 α 、置換基群 β 及
び置換基群 γ から選択される基で置換されていてよい、硫黄原子、酸素原子及び
/若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロシクリルカルボニル基;置換基
群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてよい C_7-C_{11}
アリールカルボニル基;置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される
基で置換されていてよい、硫黄原子、酸素原子及び/若しくは窒素原子を1乃至3
個含む5乃至7員ヘテロアリールカルボニル基;置換基群 α 及び置換基群 γ から選
択される基で置換されていてよい C_1-C_6 アルキルスルホニル基;置換基群 α 、置
換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてよい C_6-C_{10} アリー
ルスルホニル基;置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換
されていてよい、硫黄原子、酸素原子及び/若しくは窒素原子を1乃至3個含む5
乃至7員ヘテロアリールスルホニル基;置換基群 α 及び置換基群 γ から選択される
基で置換されていてよい C_2-C_7 アルコキシカルボニル基;置換基群 α 、置換基群
 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてよい C_7-C_{11} アリールオキ
シカルボニル基;又は式 $R^c(R^d)N-CO-$ (式中、 R^c 及び R^d は、同一若しくは異なっ
て、それぞれ、水素原子、又は、置換基群 α 及び置換基群 γ から選択される基で置
換されていてよい C_1-C_6 アルキル基を示す)を有する基を示し、

nは、1乃至4の整数を示し、

置換基群 α は、ハロゲン原子；ニトロ基；シアノ基；ヒドロキシ基；式 R^e-CO- 、式 $R^e(R^f)N-$ 、式 $R^e(R^f)N-CO-$ 若しくは式 $R^e(R^f)N-SO_2-$ を有する基(式中、 R^e は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロゲン化アルキル基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、ヒドロキシ基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_6-C_{10} アリール基又は C_6-C_{10} アリールオキシ基を示し、 R^e 及び R^f は、同一若しくは異なって、それぞれ、水素原子； C_1-C_6 アルキル基； C_1-C_6 アルコキシ基； C_6-C_{10} アリール基；硫黄原子、酸素原子及び／若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロアリール基；ホルミル基； C_2-C_7 アルキルカルボニル基； C_2-C_7 アルコキシカルボニル基； C_7-C_{11} アリールカルボニル基；硫黄原子、酸素原子及び／若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロアリールカルボニル基； C_1-C_6 アルキルスルホニル基； C_6-C_{10} アリールスルホニル基；又は、硫黄原子、酸素原子及び／若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロアリールスルホニル基を示すか、或いは、 R^e 及び R^f は、それらが結合している窒素原子を含めて、硫黄原子、酸素原子及び／若しくは窒素原子を1乃至3個含む4乃至7員ヘテロシクリル基(当該ヘテロシクリル基は、ヒドロキシ基及びメチル基から選択される1又は2個の基を有していてもよい)を形成する。)；ヒドロキシイミノ基； C_1-C_6 アルコキシイミノ基； C_1-C_6 アルコキシ基； C_3-C_8 シクロアルキルオキシ基； C_1-C_6 ハロゲン化アルコキシ基； C_1-C_6 アルキルチオ基； C_1-C_6 アルキルスルフィニル基；及び C_1-C_6 アルキルスルホニル基からなる群を示し、

置換基群 β は、置換基群 α から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基；並びに、置換基群 α 及び C_1-C_6 アルキル基から選択される基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び／若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロシクリル基で置換された C_1-C_6 アルキル基からなる群を示し、

置換基群 γ は、置換基群 α から選択される基で置換された C_1-C_6 アルコキシ基；置換基群 α から選択される基で置換された C_1-C_6 アルキルチオ基；置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_3-C_8 シクロアルキル基；置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び／若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロシクリル基；置

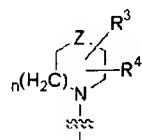
置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリー
ル基; 置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい、硫黄
原子、酸素原子及び/若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロアリー
ル基; 置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_3-C_8 シ
クロアルキルオキシ基; 置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されて
いてもよい、硫黄原子、酸素原子及び/若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7
員ヘテロシクリルオキシ基; 置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換さ
れていてもよい C_6-C_{10} アリールオキシ基; 置換基群 α 及び置換基群 β から選択さ
れる基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び/若しくは窒素原子を1乃
至3個含む5乃至7員ヘテロアリールオキシ基; 及び、アリール部分が置換基群 α 及
び置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい、 C_6-C_{10} アリール- C_1-C_6
アルコキシ基からなる群を示す。]

を有する化合物又はその薬理上許容される塩。

上記のうち、好適な化合物は、

- (2) R^1 が、水素原子、シクロプロピル基又は C_1-C_4 アルキル基である化合物、
- (3) R^1 が、水素原子、メチル、エチル、プロピル又はシクロプロピルである化合物、
- (4) R^1 が、水素原子又はメチルである化合物、
- (5) R^2 が、 $R^a(R^b)N-$ を有する基であり、 R^a 及び R^b が、同一若しくは異なって、そ
れぞれ、置換基群 α 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6
 C_6 アルキル基である化合物、
- (6) R^a が、置換基群 α 及び置換基群 γ から選択される1個の基で置換されていても
よい C_1-C_6 アルキル基であり、 R^b が、 C_1-C_6 アルキル基であり、置換基群 α は C_1-C_6
 C_6 アルコキシ基からなる群であり、置換基群 γ が、置換基群 α から選択される基で置
換された C_1-C_6 アルコキシ基; 置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置
換されていてもよい C_6-C_{10} アリールオキシ基; 及び、置換基群 α 及び置換基群 β か
ら選択される基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び/若しくは窒素原
子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロアリールオキシ基からなる群である化合物、
- (7) R^2 が、

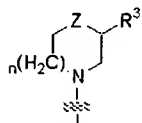
[0009] [化3]



[0010] を有する基であり、 R^4 が、水素原子であるか、 R^3 と一緒に、置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_3-C_8 シクロアルキル基；置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び／若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロシクリル基；置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール基；又は、置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び／若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロアリール基を形成している化合物、

(8) R^2 が、

[0011] [化4]



[0012] を有する基であり、Zが、単結合、酸素原子、硫黄原子又は式 $R^5N<$ を有する基であり、 R^5 が、置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール基；置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び／若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロアリール基；ホルミル基；置換基群 α 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_2-C_7 アルキルカルボニル基；置換基群 α 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルスルホニル基；置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリールスルホニル基；置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び／若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロアリールスルホニル基；置換基群 α 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_2-C_7 アルコキシカルボニル基；

又は式 $R^c(R^d)_n\text{N}-\text{CO}-$ を有する基であり、 n が、1乃至3の整数である化合物、

(9) R^3 が、 C_1-C_6 アルコキシ基;置換基群 α から選択される基で置換されているもよい C_1-C_6 アルキル基;置換基群 α から選択される基で置換された C_1-C_6 アルコキシ基;置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されているもよい C_6-C_{10} アリールオキシ基;置換基群 γ から選択される基で置換された C_1-C_6 アルキル基;又は、置換基群 γ から選択される基で置換された C_1-C_6 アルコキシ基であり; Z が、単結合であり; n が、2である化合物、

(10) R^3 が、水素原子であり、 Z が、硫黄原子であり、 n が、1である化合物、及び

(11) R^3 が、水素原子であり; Z が、式 $R^5\text{N}<$ を有する基であり; R^5 が、置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されているもよい C_6-C_{10} アリール基;又は、置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されているもよい、硫黄原子、酸素原子及び/若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロアリール基であり; n が、2である化合物、

並びに、その薬理上許容される塩であり、

特に好適な化合物は、

(12) 下記から選択される1つの化合物又はその薬理上許容される塩である:

・3-アミノ-4-[(3S)-3-(メキシメチル)ピペリジン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、

・3-アミノ-4-[(3S)-3-(メキシメチル)ピペリジン-1-イル]-6-メチルチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、

・3-アミノ-4-{3-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)プロピル]ピペリジン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、

・3-アミノ-4-{(3S)-[(2-メキシエトキシ)メチル]ピペリジン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、

・3-アミノ-4-{(3S)-3-[(3-メキシプロポキシ)メチル]ピペリジン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、

・3-アミノ-4-(3-{[2-(ジメチルアミノ)-2-オキシエトキシ]メチル}ピペリジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、

- ・3-アミノ-4-(3-{3-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエトキシ]プロピル}ピペリジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- ・4-[4-(4-アセチルフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-3-アミノチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- ・3-アミノ-4-[4-(4-プロピオニルフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキシアミド、
- ・3-アミノ-4-{4-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- ・3-アミノ-4-(4-{4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]フェニル}-1, 4-ジアゼパン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- ・4-[4-(5-アセチルピリジン-2-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-3-アミノチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- ・3-アミノ-4-(4-{4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]フェニル}-1, 4-ジアゼパン-1-イル)-6-メチルチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- ・3-アミノ-4-{4-[4-(2-メトキシエチル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- ・3-アミノ-4-(4-{4-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]フェニル}-1, 4-ジアゼパン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- ・3-アミノ-4-(4-{4-[3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロピル]フェニル}-1, 4-ジアゼパン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- ・3-アミノ-4-{4-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- ・3-アミノ-4-{4-[4-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- ・3-アミノ-4-(4-{4-[2-(ジメチルアミノ)エチル]フェニル}-1, 4-ジアゼパン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- ・3-アミノ-4-{4-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、

- ・3-アミノ-4-{4-[3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- ・3-アミノ-4-{4-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- ・3-アミノ-4-{4-[4-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- ・3-アミノ-4-{4-[4-(2-オキソプロピル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- ・3-アミノ-4-{4-[4-(N-ヒドロキシエタンイミドイル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- ・3-アミノ-4-{4-[4-[(2-メチル-1, 3-ジオキソラン-2-イル)メチル]フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- ・3-アミノ-4-[4-(2-メチル-1-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- ・3-アミノ-4-[4-(1, 3-ベンゾキサゾール-6-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- ・3-アミノ-4-[4-(4-ヒドロキシミノ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- ・4-[4-(4-アセチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-3-アミノチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- ・4-[4-(5-アセチルチオフェン-2-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-3-アミノチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、及び
- ・3-アミノ-4-(4-{4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-1, 3-チアゾール-2-イル}-1, 4-ジアゼパン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド。

本発明は、更に、

(13) 上記(1)乃至(12)から選択されるいずれか1に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬{特に、骨疾患[例えば、骨粗鬆症

(例えば、閉経後骨粗鬆症、老人性骨粗鬆症又はステロイドや免疫抑制剤の使用による続発性骨粗鬆症)、関節リウマチに伴う骨減少症若しくは骨破壊、骨ペーজেット病、骨折、又は小人症に起因する骨形成不全]又は変形性関節症の予防若しくは治療のための医薬)、

(14) 医薬〔特に、骨疾患〔例えば、骨粗鬆症(例えば、閉経後骨粗鬆症、老人性骨粗鬆症又はステロイドや免疫抑制剤の使用による続発性骨粗鬆症)、関節リウマチに伴う骨減少症若しくは骨破壊、骨ペーজেット病、骨折、又は小人症に起因する骨形成不全]又は変形性関節症の予防若しくは治療のための医薬〕を製造するための、有効成分としての上記(1)乃至(12)から選択されるいずれか1に記載された化合物又はその薬理上許容される塩の使用、及び、

(15) 上記(1)乃至(12)から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効量哺乳動物(例えば、ヒト、ウマ、ウシ又はブタ、好適には、ヒト)若しくは鳥類(好適には、ニワトリ、更に好適には雌性ニワトリ)に投与することからなる、骨形成を促進する、骨吸収を抑制する、及び／又は骨密度を改善する方法〔好適には、骨疾患〔例えば、骨粗鬆症(例えば、閉経後骨粗鬆症、老人性骨粗鬆症又はステロイドや免疫抑制剤の使用による続発性骨粗鬆症)、関節リウマチに伴う骨減少症若しくは骨破壊、骨ペーজেット病、骨折、又は小人症に起因する骨形成不全]又は変形性関節症の予防若しくは治療方法〕に関する。

上記一般式(I)において、

R^1 、 R^6 、 R^e 及び R^f の定義における「 C_1-C_6 アルキル基」; R^a 、 R^b 、 R^5 、 R^c 及び R^d の定義における「置換基群 α 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基」の C_1-C_6 アルキル基; R^3 及び R^4 の定義における「置換基群 γ から選択される基で置換された C_1-C_6 アルキル基」の C_1-C_6 アルキル基; R^5 の定義における「置換基群 α 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_2-C_7 アルキルカルボニル基」及び「置換基群 α 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルスルホニル基」のアルキル部分; R^e 及び R^f の定義における「 C_2-C_7 アルキルカルボニル基」及び「 C_1-C_6 アルキルスルホニル

基」のアルキル部分;置換基群 α の定義における「 C_1-C_6 アルキルチオ基」、「 C_1-C_6 アルキルスルフィニル基」及び「 C_1-C_6 アルキルスルホニル基」のアルキル部分;置換基群 β の定義における「置換基群 α から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基」の C_1-C_6 アルキル基;置換基群 β の定義における「置換基群 α 及び C_1-C_6 アルキル基から選択される基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び/若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロシクリル基で置換された C_1-C_6 アルキル基」の C_1-C_6 アルキル部分;並びに、置換基群 γ の定義における「置換基群 α から選択される基で置換された C_1-C_6 アルキルチオ基」のアルキル部分は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル又は2-エチルブチル基のような直鎖若しくは分枝鎖アルキル基であり得、好適には、 C_1-C_4 直鎖若しくは分枝鎖アルキル基であり、更に好適には、 C_1-C_3 直鎖若しくは分枝鎖アルキル基であり、より更に好適には、メチル、エチル、プロピル又はイソプロピル基である。

- [0013] R^6 の定義における「 C_3-C_8 シクロアルキル基」; R^a 、 R^b 及び R^5 の定義における「置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_3-C_8 シクロアルキル基」の C_3-C_8 シクロアルキル基; R^3 及び R^4 がそれらが結合している炭素原子を含めて形成する「置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_3-C_8 シクロアルキル基」の C_3-C_8 シクロアルキル基;置換基群 γ の定義における「置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_3-C_8 シクロアルキル基」の C_3-C_8 シクロアルキル基;置換基群 α の定義における「 C_3-C_8 シクロアルキルオキシ基」の C_3-C_8 シクロアルキル部分;並びに、置換基群 γ の定義における「置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_3-C_8 シクロアルキルオキシ基」の C_3-C_8 シクロアルキル部分は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘ

ブチル又はシクロオクチル基であり得、好適には、 C_3-C_7 シクロアルキル基であり、更に好適には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル又はシクロヘプチル基である。

[0014] R^a 及び R^f がそれらが結合している窒素原子を含めて形成する「硫黄原子、酸素原子及び／若しくは窒素原子を1乃至3個含む4乃至7員ヘテロシクリル基」は、例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、オキサジアゾリジニル、ピペリジル、テトラヒドロピリジル、ジヒドロピリジル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル又はホモピペリジルであり得、好適には、硫黄原子、酸素原子及び／又は窒素原子を1又は2個含む4乃至6員ヘテロシクリル基であり、特に好適には、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル又はモルホリニルである。

[0015] 尚、上記「硫黄原子、酸素原子及び／又は窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロシクリル基」は、他の環式基(例えば、フェニル基)と縮環していてもよく、そのような基は、例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、インドリニル又はイソインドリニルであり得る。

[0016] R^a 、 R^b 及び R^5 の定義における「置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び／若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロシクリル基」の5乃至7員ヘテロシクリル基; R^3 及び R^4 がそれらが結合している炭素原子を含めて形成する「置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び／若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロシクリル基」の5乃至7員ヘテロシクリル基; R^5 の定義における「置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び／若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロシクリルカルボニル基」の5乃至7員ヘテロシクリル部分;置換基群 β の定義における「置換基群 α 及び C_1-C_6 アルキル基から選択される基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び／若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロシクリル基で置換された C_1-C_6 アルキル基」の5乃至7員ヘテロシクリル部分;置換基群 γ の定義における「置換基群 α 及び置換基群 β か

ら選択される基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び／若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロシクリル基」の5乃至7員ヘテロシクリル基;並びに、置換基群 γ の定義における「置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び／若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロシクリルオキシ基」の5乃至7員ヘテロシクリル部分は、例えば、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、オキサゾリジニル、ジオキサニル、チアゾリジニル、オキサジアゾリジニル、ペペリジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリジニル、2H-ピラニル、2-オキソ-2H-ピラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、ピペラジニル、モルホリニル、ジオキサニル、チオモルホリニル又はホモピペリジニルであり得、好適には、硫黄原子、酸素原子及び／又は窒素原子を1又は2個含む5又は6員ヘテロシクリル基であり、特に好適には、ジオキサニル、ピロリジニル、ペペリジニル、ピペラジニル又はモルホリニルである。

[0017] 尚、上記「硫黄原子、酸素原子及び／又は窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロシクリル基」は、他の環式基(例えば、フェニル基)と縮環していてもよく、そのような基は、例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、クロマニル、インドリニル又はイソインドリニルであり得る。

R^6 の定義における「 C_6-C_{10} アリール基」; R^a 、 R^b 及び R^5 の定義における「置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール基」の C_6-C_{10} アリール基; R^3 及び R^4 がそれらが結合している炭素原子を含めて形成する「置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール基」の C_6-C_{10} アリール基; R^5 の定義における「置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_7-C_{11} アリールカルボニル基」、「置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリールスルホニル基」及び「置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_7-C_{11} アリールオキシカルボニル基」のアリール部分; R^6 の定義における「 C_6-C_{10} アリールオキシ基」のアリール部分; R^e 及び R^f の定義における「 C_6-C_{10} アリール基」; R^e 及び R^f の定義における「 C_7-C_{11} アリールカルボニル基」及び「 C_6-C_{10} アリールスルホニル基」

」のアリール部分;置換基群 γ の定義における「置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール基」の C_6-C_{10} アリール基;置換基群 γ の定義における「置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリールオキシ基」のアリール部分;並びに、置換基群 γ の定義における「アリール部分が置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい、 C_6-C_{10} アリール- C_1-C_6 アルコキシ基」のアリール部分は、例えば、フェニル又はナフチルであり得、好適には、フェニルである。

[0018] 尚、上記「 C_6-C_{10} アリール基」は、 C_3-C_{10} シクロアルキル基(好適には、 C_5-C_6 シクロアルキル基)、上記「ヘテロシクリル」又は下記「ヘテロアリール」と縮環していてもよく、そのような基としては、例えば、5-インダニル、5-イソインドリニル、1-オキソ-2-メチル-5-イソインドリニル、1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル、1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル、クロマン-7-イル、1,2-ベンゾイソキサゾール-6-イル、1,3-ベンゾジオキサゾール-5-イル、2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル、キノリン-6-イル、イソキノリン-6-イル、1,3-ベンゾチアゾール-6-イル及びインドール-5-イルなどを挙げることができる。

[0019] R^a 、 R^b 及び R^5 の定義における「置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び/若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロアリール基」の5乃至7員ヘテロアリール基; R^3 及び R^4 がそれらが結合している炭素原子を含めて形成する「置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び/若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロアリール基」の5乃至7員ヘテロアリール基; R^5 の定義における「置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び/若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロアリールカルボニル基」及び「置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び/若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロアリールスルホニル基」の5乃至7員ヘテロアリール部分; R^e 及び R^f の定義における「硫黄原子、酸素原子及び/若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロアリール基」; R^e 及び R^f の

定義における「硫黄原子、酸素原子及び／若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロアリールカルボニル基」及び「硫黄原子、酸素原子及び／若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロアリールスルホニル基」の5乃至7員ヘテロアリール部分;置換基群 γ の定義における「置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び／若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロアリール基」の5乃至7員ヘテロアリール基;並びに、置換基群 γ の定義における「置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び／若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロアリールオキシ基」の5乃至7員ヘテロアリール部分は、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル又はアゼピニルであり得、好適には、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル又はピラジニルのような、硫黄原子、酸素原子及び／又は窒素原子を1若しくは2個含む5乃至6員ヘテロアリール基である。

[0020] 尚、上記「硫黄原子、酸素原子及び／又は窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロアリール基」は、他の環式基[例えば、 C_6-C_{10} アリール基又は C_3-C_8 シクロアルキル基(好適には、 C_5-C_6 シクロアルキル基)]と縮環していてもよく、そのような基は、例えば、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリル、又は5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリルであり得る。

[0021] R^3 及び R^4 の定義における「置換基群 γ から選択される基で置換された C_1-C_6 アルコキシ基」の C_1-C_6 アルコキシ基; R^5 の定義における「置換基群 α 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_2-C_7 アルコキシカルボニル基」のアルコキシ部分; R^6 及び置換基群 α の定義における「 C_1-C_6 アルコキシ基」; R^e 及び R^f の定義における「 C_1-C_6 アルコキシ基」; 置換基群 α の定義における「 C_1-C_6 アルコキシイミノ基」の C_1-C_6 アルコキシ部分; 並びに、置換基群 γ の定義における「置換基群 α から選択される基で置換された C_1-C_6 アルコキシ基」の C_1-C_6 アルコキシ基は

、上記「 C_1-C_6 アルキル基」に酸素原子が結合した基であり、好適には、 C_1-C_4 直鎖若しくは分枝鎖アルコキシ基であり、更に好適には、メキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ又はtert-ブトキシであり、より更に好適には、メキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ又はブトキシであり、特に好適には、メトキシ又はエトキシである。

[0022] R^5 の定義における「置換基群 α 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_2-C_6 アルケニル基」の C_2-C_6 アルケニル基は、ビニル、2-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、2-エチル-2-プロペニル、2-ブテニル、1-メチル-2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、1-エチル-2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-3-ブテニル、2-メチル-3-ブテニル、1-エチル-3-ブテニル、2-ペンテニル、1-メチル-2-ペンテニル、2-メチル-2-ペンテニル、3-ペンテニル、1-メチル-3-ペンテニル、2-メチル-3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-メチル-4-ペンテニル、2-メチル-4-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル又は5-ヘキセニル基のような直鎖若しくは分枝鎖アルケニル基であり得、好適には、 C_2-C_4 直鎖若しくは分枝鎖アルキル基であり、更に好適には、ビニル又は2-プロペニルであり、特に好適には、ビニルである。

[0023] R^6 及び R^7 の定義における「 C_2-C_7 アルキルカルボニル基」；並びに、 R^5 の定義における「置換基群 α 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_2-C_7 アルキルカルボニル基」の C_2-C_7 アルキルカルボニル基は、上記「 C_1-C_6 アルキル基」にカルボニルが結合した基であり、好適には、 C_2-C_5 直鎖若しくは分枝鎖アルキルカルボニル基であり、更に好適には、アセチル、プロピオニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル又はtert-ブチルカルボニルであり、より更に好適には、アセチル、プロピオニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル又はブチルカルボニルであり、特に好適には、アセチル又はプロピオニルである。

[0024] R^5 の定義における「置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び／若しくは窒素原子を1乃至3個含

む5乃至7員ヘテロシクリルカルボニル基」の5乃至7員ヘテロシクリルカルボニル基は、上記「5乃至7員ヘテロシクリル基」にカルボニルが結合した基であり、好適には、硫黄原子、酸素原子及び／又は窒素原子を1又は2個含む5又は6員ヘテロシクリルカルボニル基であり、特に好適には、ピペリジルカルボニル、ピペラジニルカルボニル又はモルホリニルカルボニルである。

[0025] R^e 及び R^f の定義における「 C_7-C_{11} アリアルカルボニル基」；並びに、 R^5 の定義における「置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されているもよい C_7-C_{11} アリアルカルボニル基」の C_7-C_{11} アリアルカルボニル基は、上記「 C_6-C_{10} アリアル基」にカルボニルが結合した基であり、好適には、ベンゾイルである。

[0026] R^e 及び R^f の定義における「硫黄原子、酸素原子及び／若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロアリアルカルボニル基」；並びに、 R^5 の定義における「置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されているもよい、硫黄原子、酸素原子及び／若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロアリアルカルボニル基」の5乃至7員ヘテロアリアルカルボニル基は、上記「5乃至7員ヘテロアリアル基」にカルボニルが結合した基であり、好適には、硫黄原子、酸素原子及び／又は窒素原子を1若しくは2個含む5乃至6員ヘテロアリアルカルボニルである。

[0027] 置換基群 α 、 R^e 及び R^f の定義における「 C_1-C_6 アルキルスルホニル基」；並びに、 R^5 の定義における「置換基群 α 及び置換基群 γ から選択される基で置換されているもよい C_1-C_6 アルキルスルホニル基」の C_1-C_6 アルキルスルホニル基は、上記「 C_1-C_6 アルキル基」にスルホニルが結合した基であり、好適には、 C_1-C_4 直鎖若しくは分枝鎖アルキルスルホニル基であり、更に好適には、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル又はtert-ブチルスルホニルであり、より更に好適には、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル又はブチルスルホニルであり、特に好適には、メチルスルホニル又はエチルスルホニルである。

[0028] R^e 及び R^f の定義における「 C_6-C_{10} アリアルスルホニル基」；並びに、 R^5 の定義における「置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されてい

てもよい C_6-C_{10} アリールスルホニル基」の C_6-C_{10} アリールスルホニル基は、上記「 C_6-C_{10} アリール基」にスルホニルが結合した基であり、好適には、フェニルスルホニルである。

[0029] R^e 及び R^f の定義における「硫黄原子、酸素原子及び／若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロアリールスルホニル基」；並びに、 R^5 の定義における「置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び／若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロアリールスルホニル基」の5乃至7員ヘテロアリールスルホニル基は、上記「5乃至7員ヘテロアリール基」にスルホニルが結合した基であり、好適には、硫黄原子、酸素原子及び／又は窒素原子を1若しくは2個含む5乃至6員ヘテロアリールスルホニルである。

[0030] R^e 及び R^f の定義における「 C_2-C_7 アルコキシカルボニル基」；並びに、 R^5 の定義における「置換基群 α 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_2-C_7 アルコキシカルボニル基」の C_2-C_7 アルコキシカルボニル基は、上記「 C_1-C_6 アルコキシ基」にカルボニルが結合した基であり、好適には、 C_2-C_5 直鎖若しくは分枝鎖アルコキシカルボニル基であり、更に好適には、メキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル又はtert-ブトキシカルボニルであり、より更に好適には、メキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル又はtert-ブトキシカルボニルであり、特に好適には、メキシカルボニル、エトキシカルボニル又はtert-ブトキシカルボニルである。

[0031] R^6 の定義における「 C_6-C_{10} アリールオキシ基」；並びに、置換基群 γ の定義における「置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリールオキシ基」の C_6-C_{10} アリールオキシ基は、上記「 C_6-C_{10} アリール基」に酸素原子が結合した基であり、好適には、フェノキシである。

[0032] R^5 の定義における「置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_7-C_{11} アリールオキシカルボニル基」の C_7-C_{11} アリールオキシカルボニル基は、上記「 C_6-C_{10} アリールオキシ基」にカルボニルが結合した基であり、好適には、フェノキシカルボニルである。

- [0033] 置換基群 α の定義における「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり、好適には、フッ素原子又は塩素原子である。
- [0034] R^6 の定義における「 C_1-C_6 ハロゲン化アルキル基」は、前記「 C_1-C_6 アルキル基」の1個若しくは2個以上の水素原子が上記「ハロゲン原子」で置換された基であり、好適には、 C_1-C_4 ハロゲン化アルキル基であり、更に好適にはトリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブロモメチル、フルオロメチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2-ブロモエチル、2-クロロエチル、2-フルオロエチル又は2, 2-ジブロモエチルであり、より更に好適には、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル又はフルオロメチルであり、最も好適には、トリフルオロメチルである。
- [0035] 置換基群 α の定義における「 C_1-C_6 ハロゲン化アルコキシ基」は、前記「 C_1-C_6 アルコキシ基」の1個若しくは2個以上の水素原子が上記「ハロゲン原子」で置換された基であり、好適には、 C_1-C_4 ハロゲン化アルコキシ基であり、更に好適にはトリフルオロメチルオキシ、トリクロロメチルオキシ、ジフルオロメチルオキシ、ジクロロメチルオキシ、ジブロモメチルオキシ、フルオロメチルオキシ、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシ、2, 2, 2-トリフルオロエチルオキシ、2-ブロモエチルオキシ、2-クロロエチルオキシ、2-フルオロエチルオキシ又は2, 2-ジブロモエチルオキシであり、より更に好適には、トリフルオロメチルオキシ、トリクロロメチルオキシ、ジフルオロメチルオキシ又はフルオロメチルオキシである。
- 置換基群 α の定義における「 C_1-C_6 アルキルチオ基」; 及び、置換基群 γ の定義における「置換基群 α から選択される基で置換された C_1-C_6 アルキルチオ基」の C_1-C_6 アルキルチオ基は、上記「 C_1-C_6 アルキル基」に硫黄原子が結合した基であり、好適には、 C_1-C_4 直鎖若しくは分枝鎖アルキルチオ基であり、更に好適には、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ又はtert-ブチルチオであり、より更に好適には、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ又はブチルチオであり、特に好適には、メチルチオ又はエチルチオである。
- [0036] 置換基群 α の定義における「 C_1-C_6 アルキルスルフィニル基」は、上記「 C_1-C_6 ア

ルキル基」にスルフィニルが結合した基であり、好適には、 C_1-C_4 直鎖若しくは分枝鎖アルキルスルフィニル基であり、更に好適には、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、イソブチルスルフィニル又はtert-ブチルスルフィニルであり、より更に好適には、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル又はブチルスルフィニルであり、特に好適には、メチルスルフィニル又はエチルスルフィニルである。

[0037] 置換基群 α の定義における「 C_3-C_8 シクロアルキルオキシ基」；及び、置換基群 γ の定義における「置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_3-C_8 シクロアルキルオキシ基」の C_3-C_8 シクロアルキルオキシ基は、上記「 C_3-C_8 シクロアルキル基」に酸素原子が結合した基であり、好適には C_3-C_7 シクロアルキルオキシ基であり、更に好適には、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ又はシクロヘプチルオキシである。

[0038] 置換基群 γ の定義における「置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び／若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロシクリルオキシ基」の5乃至7員ヘテロシクリルオキシ基は、上記「5乃至7員ヘテロシクリル基」に酸素原子が結合した基であり、好適には、硫黄原子、酸素原子及び／又は窒素原子を1又は2個含む5又は6員ヘテロシクリルオキシ基であり、特に好適には、ピペリジルオキシである。

[0039] 置換基群 γ の定義における「置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び／若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロアリールオキシ基」の5乃至7員ヘテロアリールオキシ基は、上記「硫黄原子、酸素原子及び／若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロアリール」に酸素原子が結合した基であり、好適には、硫黄原子、酸素原子及び／又は窒素原子を1若しくは2個含む5乃至6員ヘテロアリールオキシ基であり、更に好適には、フリルオキシ、チエニルオキシ、ピロリルオキシ、ピラゾリルオキシ、イミダゾリルオキシ、オキサゾリルオキシ、イソキサゾリルオキシ、チアゾリルオキシ、イソチアゾリルオキシ、ピリジルオキシ、ピリダジニルオキシ、ピリミジニルオキシ又はピラジニルオキシで

ある。

- [0040] 置換基群 γ の定義における「アリール部分が置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい、 C_6-C_{10} アリール- C_1-C_6 アルコキシ基」の C_6-C_{10} アリール- C_1-C_6 アルコキシ基は、上記「 C_6-C_{10} アリール基」で置換された上記「 C_1-C_6 アルコキシ基」であり、好適には、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ又は 3-フェニルプロピルオキシであり、特に好適には、ベンジルオキシである。

「その薬理上許容される塩」とは、本発明の化合物 (I) は、アミノ基のような塩基性の官能基を有する場合には酸と反応させることにより、又、カルボキシル基のような酸性の官能基を有する場合には塩基と反応させることにより、塩にすることができるので、その塩を示す。

- [0041] 塩基性の官能基に基づく塩は、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩若しくは沃化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩又はリン酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩若しくはエタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩若しくは p-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩又は酢酸塩、りんご酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩若しくはマレイン酸塩のようなカルボン酸塩等の有機酸塩；或いは、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩又はアスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩であり得る。

- [0042] 酸性の官能基に基づく塩は、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩若しくはリチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩若しくはマグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、又は鉄塩等の金属塩；アンモニウム塩；t-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジルフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩又はトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩のような有機アミン塩；或いは、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オ

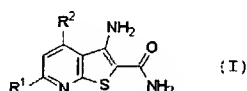
ルニチン塩、グルタミン酸塩又はアスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩であり得る。

- [0043] 本発明の一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩は、大気中に放置したり、又は、再結晶をすることにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような水和物も本発明に包含される。
- [0044] 本発明の一般式(I)を有する化合物には、分子内の不斉中心に基づく光学異性体が存在する場合がある。本発明の化合物においては、これらの異性体およびこれらの異性体の混合物がすべて単一の式、即ち一般式(I)で示されている。従って、本発明はこれらの異性体およびこれらの異性体の任意の割合の混合物をもすべて含む。
- [0045] 本発明の一般式(I)を有する化合物の具体例としては、例えば、下記例示化合物表1乃至例示化合物表3に記載の化合物を挙げることができる。
- [0046] 尚、例示化合物表1乃至例示化合物表3において、「Ac」はアセチルを示し、「Aze」はアゼチジノを示し、「perhydro-1-Azep」はペルヒドロアゼピン-1-イルを示し、「perhydro-1-Azoc」はペルヒドロアゾシン-1-イルを示し、「Bn」はベンジルを示し、「Bu」はブチルを示し、「iBu」はイソブチルを示し、「tBu」はtert-ブチルを示し、「Bzlox」は1, 2-ベンゾイソキサゾリルを示し、「BzDioxa」は1, 4-ベンゾジオキサニルを示し、「BzDioxo」は1, 3-ベンゾジオキソラニルを示し、「BzFur」は1-ベンゾフランニルを示し、「Bzhy」はベンズヒドリルを示し、「BzOxaz」は1, 3-ベンゾオキサゾリルを示し、「BzThaz」は1, 3-ベンゾチアゾリルを示し、「Chr」はクロマニルを示し、「Dioxa」は1, 3-ジオキサニルを示し、「Dioxo」は1, 3-ジオキソラニルを示し、「Et」はエチルを示し、「Fur」はフランニルを示し、「cHep」はシクロヘプチルを示し、「cHx」はシクロヘキシルを示し、「HIndn」はイソインドリニルを示し、「Ind」はインドリルを示し、「Iqui」はイソキノリルを示し、「decahydro-2-Iqui」は1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10-デカヒドロイソキノリン-2-イルを示し、「1,2,3,4-tetrahydro-2-Iqui」は1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イルを示し、「Me」はメチルを示し、「Mor」はモルホリン-4-イルを示し、「Oxaz」はオキサゾリルを示し、「1,4-Oxazep」は1, 4-オキサゼピン-4-イルを示し、「Oxazn」はオキサゾリニルを示し、「Ph」はフェニルを示し、「Phet」はフェネチルを示し、「Pip」はピペリジン-4-イルを示し、「3,4-dehydro-Pip」は3, 4

ーデヒドロピペリジーン-4-イルを示し、「Pipo」はピペリジノを示し、「Pipra」はピペラジノを示し、「cPn」はシクロペンチルを示し、「neoPn」はネオペンチルを示し、「Pr」はプロピルを示し、「iPr」はイソプロピル、「Py」はピリジルを示し、「Pydz」はピリダジニルを示し、「Pym」はピリミジルを示し、「Pyrld」はピロリジン-1-イルを示し、「Qui」はキノリルを示し、「Qunz」はキナゾリニルを示し、「Thaz」はチアゾリルを示し、「Thazn」はチアゾリニルを示し、「Thi」はチエニルを示し、「1,4-Thiazep」は1,4-チアゼピン-4-イルを示し、「Thmor」はチオモルホリン-4-イルを示す。

表1

[0047] [化5]



[0048]

化合物

番号 R¹ R²

1-1	H	MeO
1-2	H	EtO
1-3	H	iPrO
1-4	H	BnO
1-5	H	(HOOC)-CH ₂ O
1-6	H	cPnO
1-7	H	cHxO
1-8	H	cHepO
1-9	H	MeS
1-10	H	EtS
1-11	H	iPrS
1-12	H	BnS
1-13	H	cHxS

1-14	H	cHepS
1-15	H	Pyrid
1-16	H	Pip
1-17	H	3-Me-Pip
1-18	H	4-Me-Pip
1-19	H	4-Bn-Pip
1-20	H	3-(HO-CH ₂)-Pip
1-21	H	3-(MeO-CH ₂)-Pip
1-22	H	3-(EtO-CH ₂)-Pip
1-23	H	3-(PrO-CH ₂)-Pip
1-24	H	3-(BnO-CH ₂)-Pip
1-25	H	3-Ph-Pip
1-26	H	4-Ph-Pip
1-27	H	3-HO-Pip
1-28	H	3-MeO-Pip
1-29	H	3-EtO-Pip
1-30	H	3-PrO-Pip
1-31	H	3-BnO-Pip
1-32	H	4-HO-Pip
1-33	H	3-AcO-Pip
1-34	H	4-AcO-Pip
1-35	H	1,2,3,4-tetrahydro-2-Iqui
1-36	H	decahydro-2-Iqui
1-37	H	3,4-dehydro-Pip
1-38	H	4-Ph-3,4-dehydro-1-Pip
1-39	H	perhydro-1-Azep
1-40	H	perhydro-1-Azoc
1-41	H	Mor

1-42	H	2,6-diMe-Mor
1-43	H	1,4-Oxazep
1-44	H	Thmor
1-45	H	1-Oxo-Thmor
1-46	H	1,4-Thiazep
1-47	H	1-Oxo-1,4-Thiazep
1-48	Me	MeO
1-49	Me	EtO
1-50	Me	iPrO
1-51	Me	BnO
1-52	Me	(HOOC)-CH ₂ O
1-53	Me	cPnO
1-54	Me	cHxO
1-55	Me	cHepO
1-56	Me	MeS
1-57	Me	EtS
1-58	Me	iPrS
1-59	Me	BnS
1-60	Me	cHxS
1-61	Me	cHepS
1-62	Me	Pyrld
1-63	Me	Pip
1-64	Me	3-Me-Pip
1-65	Me	4-Me-Pip
1-66	Me	4-Bn-Pip
1-67	Me	3-(HO-CH ₂)-Pip
1-68	Me	3-(MeO-CH ₂)-Pip
1-69	Me	3-(EtO-CH ₂)-Pip

1-70	Me	3-(PrO-CH ₂)-Pip
1-71	Me	3-(BnO-CH ₂)-Pip
1-72	Me	3-Ph-Pip
1-73	Me	4-Ph-Pip
1-74	Me	3-HO-Pip
1-75	Me	3-MeO-Pip
1-76	Me	3-EtO-Pip
1-77	Me	3-PrO-Pip
1-78	Me	3-BnO-Pip
1-79	Me	4-HO-Pip
1-80	Me	3-AcO-Pip
1-81	Me	4-AcO-Pip
1-82	Me	1,2,3,4-tetrahydro-2-lqui
1-83	Me	decahydro-2-lqui
1-84	Me	3,4-dehydro-Pip
1-85	Me	4-Ph-3,4-dehydro-1-Pip
1-86	Me	perhydro-1-Azep
1-87	Me	perhydro-1-Azoc
1-88	Me	Mor
1-89	Me	2,6-diMe-Mor
1-90	Me	1,4-Oxazep
1-91	Me	Thmor
1-92	Me	1-Oxo-Thmor
1-93	Me	1,4-Thiazep
1-94	Me	1-Oxo-1,4-Thiazep
1-95	H	3-[HO-(CH ₂) ₂]-Pip
1-96	H	3-[HO-(CH ₂) ₃]-Pip
1-97	H	3-[HO-(CH ₂) ₄]-Pip

1-98	H	$3-[\text{HO}-(\text{CH}_2)_5]-\text{Pip}$
1-99	H	$3-[\text{HO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-100	H	$3-[\text{HO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-101	H	$3-[\text{HO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-102	H	$3-[\text{HO}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-103	H	$3-[\text{HO}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-104	H	$3-[\text{HO}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-105	H	$3-[\text{HO}-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-106	H	$3-[\text{HO}-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-107	H	$3-[\text{HO}-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-108	H	$3-[\text{MeO}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-109	H	$3-[\text{MeO}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-110	H	$3-[\text{MeO}-(\text{CH}_2)_4]-\text{Pip}$
1-111	H	$3-[\text{MeO}-(\text{CH}_2)_5]-\text{Pip}$
1-112	H	$3-[\text{MeO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-113	H	$3-[\text{MeO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-114	H	$3-[\text{MeO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-115	H	$3-[\text{MeO}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-116	H	$3-[\text{MeO}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-117	H	$3-[\text{MeO}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-118	H	$3-[\text{MeO}-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-119	H	$3-[\text{MeO}-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-120	H	$3-[\text{MeO}-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-121	H	$3-[\text{EtO}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-122	H	$3-[\text{EtO}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-123	H	$3-[\text{EtO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-124	H	$3-[\text{EtO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-125	H	$3-[\text{EtO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$

1-126	H	$3-[\text{PrO}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-127	H	$3-[\text{PrO}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-128	H	$3-[\text{BnO}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-129	H	$3-[\text{BnO}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-130	H	$3-[\text{PhO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-131	H	$3-[\text{PhO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-132	H	$3-[\text{PhO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-133	H	$3-[\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-134	H	$3-[\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-135	H	$3-[\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-136	H	$3-[\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-137	H	$3-[\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-138	H	$3-[\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-139	H	$3-[\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{S}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-140	H	$3-[\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-141	H	$3-[\text{Me}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-142	H	$3-[\text{Me}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-143	H	$3-[\text{Me}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-144	H	$3-[\text{Me}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-145	H	$3-[\text{Me}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-146	H	$3-[\text{Me}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-147	H	$3-[\text{Me}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{S}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-148	H	$3-[\text{Me}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-149	H	$3-(\text{CN}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2)-\text{Pip}$
1-150	H	$3-[\text{CN}-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-151	H	$3-[\text{CN}-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-152	H	$3-[\text{CN}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-153	H	$3-[\text{CN}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$

1-154	H	$3-[\text{CN}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-155	H	$3-(\text{Me}_2\text{NCO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2)-\text{Pip}$
1-156	H	$3-[\text{Me}_2\text{NCO}-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-157	H	$3-[\text{Me}_2\text{NCO}-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-158	H	$3-[\text{Me}_2\text{NCO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-159	H	$3-[\text{Me}_2\text{NCO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-160	H	$3-[\text{Me}_2\text{NCO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-161	H	$3-[\text{Me}_2\text{NCO}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-162	H	$3-[\text{Me}_2\text{NCO}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-163	H	$3-[\text{Me}_2\text{NCO}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-164	H	$3-(\text{Et}_2\text{NCO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2)-\text{Pip}$
1-165	H	$3-[\text{Et}_2\text{NCO}-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-166	H	$3-[\text{Et}_2\text{NCO}-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-167	H	$3-[\text{Et}_2\text{NCO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-168	H	$3-[\text{Et}_2\text{NCO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-169	H	$3-[\text{Et}_2\text{NCO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-170	H	$3-[\text{Et}_2\text{NCO}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-171	H	$3-[\text{Et}_2\text{NCO}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-172	H	$3-[\text{Et}_2\text{NCO}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-173	H	$3-[\text{AcNH}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-174	H	$3-[\text{AcNH}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-175	H	$3-[\text{AcNH}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-176	H	$3-[\text{AcNH}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-177	H	$3-[\text{AcNH}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-178	H	$3-[\text{AcNH}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-179	H	$3-[\text{AcNH}-(\text{CH}_2)_2-\text{S}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-180	H	$3-[\text{AcNH}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-181	H	$3-[\text{Me}-(\text{CH}_2)_4-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$

1-182	H	3-[BocNH-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂]-Pip
1-183	H	3-[NC-(CH ₂) ₂ -CONH-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂]-Pip
1-184	H	3-(H ₂ N-CH ₂)-Pip
1-185	H	3-[HO-(CH ₂) ₂ -NH-CH ₂]-Pip
1-186	H	3-(BocNH-CH ₂)-Pip
1-187	H	3-(MeNH-CH ₂)-Pip
1-188	H	3-[Me-(CH ₂) ₃ -NH-CH ₂]-Pip
1-189	H	3-(Me ₂ N-CH ₂)-Pip
1-190	H	2-(MeO-CH ₂)-Mor
1-191	H	3-[Et ₂ N-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂]-Pip
1-192	H	3-[Et ₂ N-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂]-Pip
1-193	H	3-[Et ₂ N-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₃]-Pip
1-194	H	3-[Et ₂ N-(CH ₂) ₃ -O-CH ₂]-Pip
1-195	H	3-[Et ₂ N-(CH ₂) ₃ -O-(CH ₂) ₂]-Pip
1-196	H	3-[Et ₂ N-(CH ₂) ₃ -O-(CH ₂) ₃]-Pip
1-197	H	3-[Et ₂ N-(CH ₂) ₂ -S-CH ₂]-Pip
1-198	H	3-[Pyrld-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂]-Pip
1-199	H	3-[Pyrld-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂]-Pip
1-200	H	3-[Pyrld-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₃]-Pip
1-201	H	3-[Pyrld-(CH ₂) ₃ -O-CH ₂]-Pip
1-202	H	3-[Pyrld-(CH ₂) ₃ -O-(CH ₂) ₂]-Pip
1-203	H	3-[Pyrld-(CH ₂) ₃ -O-(CH ₂) ₃]-Pip
1-204	H	3-[Pyrld-(CH ₂) ₂ -S-CH ₂]-Pip
1-205	H	3-[Mor-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂]-Pip
1-206	H	3-[Mor-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂]-Pip
1-207	H	3-[Mor-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₃]-Pip
1-208	H	3-[Mor-(CH ₂) ₃ -O-CH ₂]-Pip
1-209	H	3-[Mor-(CH ₂) ₃ -O-(CH ₂) ₂]-Pip

1-210	H	$3-[\text{Mor}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-211	H	$3-[\text{Mor}-(\text{CH}_2)_2-\text{S}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-212	H	$3-[\text{Pipo}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-213	H	$3-[\text{Pipo}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-214	H	$3-[\text{Pipo}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-215	H	$3-[\text{Pipo}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-216	H	$3-[\text{Pipo}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-217	H	$3-[\text{Pipo}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-218	H	$3-[\text{Pipo}-(\text{CH}_2)_2-\text{S}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-219	H	$3-[(4-\text{Me-Pipra})-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-220	H	$3-[(4-\text{Me-Pipra})-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-221	H	$3-[(4-\text{Me-Pipra})-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-222	H	$3-[(4-\text{Me-Pipra})-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-223	H	$3-[(4-\text{Me-Pipra})-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-224	H	$3-[(4-\text{Me-Pipra})-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-225	H	$3-[(4-\text{Me-Pipra})-(\text{CH}_2)_2-\text{S}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-226	H	$3-(\text{Pyrld}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2)-\text{Pip}$
1-227	H	$3-[\text{Pyrld}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-228	H	$3-[\text{Pyrld}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-229	H	$3-(\text{Mor}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2)-\text{Pip}$
1-230	H	$3-[\text{Mor}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-231	H	$3-[\text{Mor}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-232	H	$3-(\text{Pipo}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2)-\text{Pip}$
1-233	H	$3-[\text{Pipo}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-234	H	$3-[\text{Pipo}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-235	H	$3-[(4-\text{Me-Pipra})-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-236	H	$3-[(4-\text{Me-Pipra})-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-237	H	$3-[(4-\text{Me-Pipra})-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$

1-238	Me	$3-[\text{HO}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-239	Me	$3-[\text{HO}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-240	Me	$3-[\text{HO}-(\text{CH}_2)_4]-\text{Pip}$
1-241	Me	$3-[\text{HO}-(\text{CH}_2)_5]-\text{Pip}$
1-242	Me	$3-[\text{HO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-243	Me	$3-[\text{HO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-244	Me	$3-[\text{HO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-245	Me	$3-[\text{HO}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-246	Me	$3-[\text{HO}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-247	Me	$3-[\text{HO}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-248	Me	$3-[\text{HO}-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-249	Me	$3-[\text{HO}-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-250	Me	$3-[\text{HO}-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-251	Me	$3-[\text{MeO}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-252	Me	$3-[\text{MeO}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-253	Me	$3-[\text{MeO}-(\text{CH}_2)_4]-\text{Pip}$
1-254	Me	$3-[\text{MeO}-(\text{CH}_2)_5]-\text{Pip}$
1-255	Me	$3-[\text{MeO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-256	Me	$3-[\text{MeO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-257	Me	$3-[\text{MeO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-258	Me	$3-[\text{MeO}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-259	Me	$3-[\text{MeO}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-260	Me	$3-[\text{MeO}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-261	Me	$3-[\text{MeO}-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-262	Me	$3-[\text{MeO}-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-263	Me	$3-[\text{MeO}-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-264	Me	$3-[\text{EtO}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-265	Me	$3-[\text{EtO}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$

1-266	Me	$3-[\text{EtO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-267	Me	$3-[\text{EtO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-268	Me	$3-[\text{EtO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-269	Me	$3-[\text{PrO}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-270	Me	$3-[\text{PrO}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-271	Me	$3-[\text{BnO}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-272	Me	$3-[\text{BnO}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-273	Me	$3-[\text{PhO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-274	Me	$3-[\text{PhO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-275	Me	$3-[\text{PhO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-276	Me	$3-[\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-277	Me	$3-[\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-278	Me	$3-[\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-279	Me	$3-[\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-280	Me	$3-[\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-281	Me	$3-[\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-282	Me	$3-[\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{S}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-283	Me	$3-[\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-284	Me	$3-[\text{Me}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-285	Me	$3-[\text{Me}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-286	Me	$3-[\text{Me}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-287	Me	$3-[\text{Me}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-288	Me	$3-[\text{Me}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-289	Me	$3-[\text{Me}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-290	Me	$3-[\text{Me}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{S}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-291	Me	$3-[\text{Me}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-292	Me	$3-(\text{CN}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2)-\text{Pip}$
1-293	Me	$3-[\text{CN}-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$

1-294	Me	$3-[\text{CN}-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-295	Me	$3-[\text{CN}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-296	Me	$3-[\text{CN}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-297	Me	$3-[\text{CN}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-298	Me	$3-(\text{Me NCO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2)-\text{Pip}$
1-299	Me	$3-[\text{Me NCO}-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-300	Me	$3-[\text{Me NCO}-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-301	Me	$3-[\text{Me NCO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-302	Me	$3-[\text{Me NCO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-303	Me	$3-[\text{Me NCO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-304	Me	$3-[\text{Me NCO}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-305	Me	$3-[\text{Me NCO}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-306	Me	$3-[\text{Me NCO}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-307	Me	$3-(\text{Et NCO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2)-\text{Pip}$
1-308	Me	$3-[\text{Et NCO}-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-309	Me	$3-[\text{Et NCO}-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-310	Me	$3-[\text{Et NCO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-311	Me	$3-[\text{Et NCO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-312	Me	$3-[\text{Et NCO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-313	Me	$3-[\text{Et NCO}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-314	Me	$3-[\text{Et NCO}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-315	Me	$3-[\text{Et NCO}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-316	Me	$3-[\text{AcNH}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-317	Me	$3-[\text{AcNH}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-318	Me	$3-[\text{AcNH}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$
1-319	Me	$3-[\text{AcNH}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}_2]-\text{Pip}$
1-320	Me	$3-[\text{AcNH}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Pip}$
1-321	Me	$3-[\text{AcNH}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Pip}$

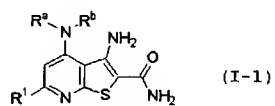
- 1-322 Me 3-[AcNH-(CH₂)₂-S-CH₂]-Pip
- 1-323 Me 3-[AcNH-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-CH₂]-Pip
- 1-324 Me 3-[Me-(CH₂)₂-CONH-(CH₂)₂-O-CH₂]-Pip
- 1-325 Me 3-[BocNH-(CH₂)₂-O-CH₂]-Pip
- 1-326 Me 3-[NC-(CH₂)₂-CONH-(CH₂)₂-O-CH₂]-Pip
- 1-327 Me 3-(H₂N-CH₂)-Pip
- 1-328 Me 3-[HO-(CH₂)₂-NH-CH₂]-Pip
- 1-329 Me 3-(BocNH-CH₂)-Pip
- 1-330 Me 3-(MeNH-CH₂)-Pip
- 1-331 Me 3-[Me-(CH₂)₃-NH-CH₂]-Pip
- 1-332 Me 3-(MeN-CH₂)-Pip
- 1-333 Me 2-(MeO-CH₂)-Mor
- 1-334 Me 3-[Et₂N-(CH₂)₂-O-CH₂]-Pip
- 1-335 Me 3-[Et₂N-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂]-Pip
- 1-336 Me 3-[Et₂N-(CH₂)₂-O-(CH₂)₃]-Pip
- 1-337 Me 3-[Et₂N-(CH₂)₃-O-CH₂]-Pip
- 1-338 Me 3-[Et₂N-(CH₂)₃-O-(CH₂)₂]-Pip
- 1-339 Me 3-[Et₂N-(CH₂)₃-O-(CH₂)₃]-Pip
- 1-340 Me 3-[Et₂N-(CH₂)₂-S-CH₂]-Pip
- 1-341 Me 3-[Pyrld-(CH₂)₂-O-CH₂]-Pip
- 1-342 Me 3-[Pyrld-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂]-Pip
- 1-343 Me 3-[Pyrld-(CH₂)₂-O-(CH₂)₃]-Pip
- 1-344 Me 3-[Pyrld-(CH₂)₃-O-CH₂]-Pip
- 1-345 Me 3-[Pyrld-(CH₂)₃-O-(CH₂)₂]-Pip
- 1-346 Me 3-[Pyrld-(CH₂)₃-O-(CH₂)₃]-Pip
- 1-347 Me 3-[Pyrld-(CH₂)₂-S-CH₂]-Pip
- 1-348 Me 3-[Mor-(CH₂)₂-O-CH₂]-Pip
- 1-349 Me 3-[Mor-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂]-Pip

- 1-350 Me 3-[Mor-(CH₂)₂-O-(CH₂)₃]-Pip
- 1-351 Me 3-[Mor-(CH₂)₃-O-CH₂]-Pip
- 1-352 Me 3-[Mor-(CH₂)₃-O-(CH₂)₂]-Pip
- 1-353 Me 3-[Mor-(CH₂)₃-O-(CH₂)₃]-Pip
- 1-354 Me 3-[Mor-(CH₂)₂-S-CH₂]-Pip
- 1-355 Me 3-[Pipo-(CH₂)₂-O-CH₂]-Pip
- 1-356 Me 3-[Pipo-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂]-Pip
- 1-357 Me 3-[Pipo-(CH₂)₂-O-(CH₂)₃]-Pip
- 1-358 Me 3-[Pipo-(CH₂)₃-O-CH₂]-Pip
- 1-359 Me 3-[Pipo-(CH₂)₃-O-(CH₂)₂]-Pip
- 1-360 Me 3-[Pipo-(CH₂)₃-O-(CH₂)₃]-Pip
- 1-361 Me 3-[Pipo-(CH₂)₂-S-CH₂]-Pip
- 1-362 Me 3-[(4-Me-Pipra)-(CH₂)₂-O-CH₂]-Pip
- 1-363 Me 3-[(4-Me-Pipra)-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂]-Pip
- 1-364 Me 3-[(4-Me-Pipra)-(CH₂)₂-O-(CH₂)₃]-Pip
- 1-365 Me 3-[(4-Me-Pipra)-(CH₂)₃-O-CH₂]-Pip
- 1-366 Me 3-[(4-Me-Pipra)-(CH₂)₃-O-(CH₂)₂]-Pip
- 1-367 Me 3-[(4-Me-Pipra)-(CH₂)₃-O-(CH₂)₃]-Pip
- 1-368 Me 3-[(4-Me-Pipra)-(CH₂)₂-S-CH₂]-Pip
- 1-369 Me 3-(Pyrld-CO-CH₂-O-CH₂)-Pip
- 1-370 Me 3-[Pyrld-CO-CH₂-O-(CH₂)₂]-Pip
- 1-371 Me 3-[Pyrld-CO-CH₂-O-(CH₂)₃]-Pip
- 1-372 Me 3-(Mor-CO-CH₂-O-CH₂)-Pip
- 1-373 Me 3-[Mor-CO-CH₂-O-(CH₂)₂]-Pip
- 1-374 Me 3-[Mor-CO-CH₂-O-(CH₂)₃]-Pip
- 1-375 Me 3-(Pipo-CO-CH₂-O-CH₂)-Pip
- 1-376 Me 3-[Pipo-CO-CH₂-O-(CH₂)₂]-Pip
- 1-377 Me 3-[Pipo-CO-CH₂-O-(CH₂)₃]-Pip

- 1-378 Me 3-[(4-Me-Pipra)-CO-CH₂-O-CH₂]-Pip
 1-379 Me 3-[(4-Me-Pipra)-CH₂-O-(CH₂)₂]-Pip
 1-380 Me 3-[(4-Me-Pipra)-CH₂-O-(CH₂)₃]-Pip
-

表2

[0049] [化6]



[0050]

化合物

番 号	R ¹	R ^a	R ^b
2-1	H	H	Me
2-2	H	H	Et
2-3	H	H	Pr
2-4	H	H	iPr
2-5	H	H	Bu
2-6	H	H	iBu
2-7	H	H	neoPn
2-8	H	H	cPn
2-9	H	H	cHx
2-10	H	H	cHep
2-11	H	H	Bn
2-12	H	H	Phet
2-13	H	H	Ph-(CH ₂) ₃
2-14	H	H	cHxCH ₂

2-15	H	H	$\text{MeOCH}_2\text{CH}_2$
2-16	H	H	$\text{EtOCH}_2\text{CH}_2$
2-17	H	Me	Me
2-18	H	Me	Et
2-19	H	Me	Pr
2-20	H	Me	iPr
2-21	H	Me	Bu
2-22	H	Me	iBu
2-23	H	Me	neoPn
2-24	H	Me	cPn
2-25	H	Me	cHx
2-26	H	Me	cHep
2-27	H	Me	Bn
2-28	H	Me	Phet
2-29	H	Me	$\text{Ph}-(\text{CH}_2)_3$
2-30	H	Me	cHxCH_2
2-31	H	Me	$\text{MeOCH}_2\text{CH}_2$
2-32	H	Me	$\text{EtOCH}_2\text{CH}_2$
2-33	H	Et	Et
2-34	H	Et	Pr
2-35	H	Et	iPr
2-36	H	Et	Bu
2-37	H	Et	iBu
2-38	H	Et	neoPn
2-39	H	Et	cPn
2-40	H	Et	cHx
2-41	H	Et	cHep
2-42	H	Et	Bn

2-43	H	Et	Phet
2-44	H	Et	Ph-(CH ₂) ₃
2-45	H	Et	cHxCH ₂
2-46	H	Et	MeOCH ₂ CH ₂
2-47	H	Et	EtOCH ₂ CH ₂
2-48	H	Pr	Pr
2-49	H	Pr	iPr
2-50	H	Pr	Bu
2-51	H	Pr	iBu
2-52	H	Pr	neoPn
2-53	H	Pr	cPn
2-54	H	Pr	cHx
2-55	H	Pr	cHep
2-56	H	Pr	Bn
2-57	H	Pr	Phet
2-58	H	Pr	Ph-(CH ₂) ₃
2-59	H	Pr	cHxCH ₂
2-60	H	Pr	MeOCH ₂ CH ₂
2-61	H	Pr	EtOCH ₂ CH ₂
2-62	H	MeOCH ₂ CH ₂	iPr
2-63	H	MeOCH ₂ CH ₂	Bu
2-64	H	MeOCH ₂ CH ₂	iBu
2-65	H	MeOCH ₂ CH ₂	neoPn
2-66	H	MeOCH ₂ CH ₂	cPn
2-67	H	MeOCH ₂ CH ₂	cHx
2-68	H	MeOCH ₂ CH ₂	cHep
2-69	H	MeOCH ₂ CH ₂	Bn
2-70	H	MeOCH ₂ CH ₂	Phet

2-71	H	$\text{MeOCH}_2\text{CH}_2$	$\text{Ph}-(\text{CH}_2)_3$
2-72	H	$\text{MeOCH}_2\text{CH}_2$	cHxCH_2
2-73	H	$\text{MeOCH}_2\text{CH}_2$	$\text{MeOCH}_2\text{CH}_2$
2-74	H	$\text{EtOCH}_2\text{CH}_2$	iPr
2-75	H	$\text{EtOCH}_2\text{CH}_2$	Bu
2-76	H	$\text{EtOCH}_2\text{CH}_2$	iBu
2-77	H	$\text{EtOCH}_2\text{CH}_2$	neoPn
2-78	H	$\text{EtOCH}_2\text{CH}_2$	cPn
2-79	H	$\text{EtOCH}_2\text{CH}_2$	cHx
2-80	H	$\text{EtOCH}_2\text{CH}_2$	cHep
2-81	H	$\text{EtOCH}_2\text{CH}_2$	Bn
2-82	H	$\text{EtOCH}_2\text{CH}_2$	Phet
2-83	H	$\text{EtOCH}_2\text{CH}_2$	$\text{Ph}-(\text{CH}_2)_3$
2-84	H	$\text{EtOCH}_2\text{CH}_2$	cHxCH_2
2-85	H	$\text{EtOCH}_2\text{CH}_2$	$\text{EtOCH}_2\text{CH}_2$
2-86	Me	H	Me
2-87	Me	H	Et
2-88	Me	H	Pr
2-89	Me	H	iPr
2-90	Me	H	Bu
2-91	Me	H	iBu
2-92	Me	H	neoPn
2-93	Me	H	cPn
2-94	Me	H	cHx
2-95	Me	H	cHep
2-96	Me	H	Bn
2-97	Me	H	Phet
2-98	Me	H	$\text{Ph}-(\text{CH}_2)_3$

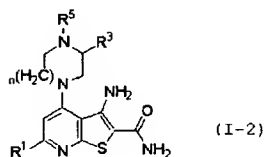
2-99	Me	H	cHxCH ₂
2-100	Me	H	MeOCH ₂ CH ₂
2-101	Me	H	EtOCH ₂ CH ₂
2-102	Me	Me	Me
2-103	Me	Me	Et
2-104	Me	Me	Pr
2-105	Me	Me	iPr
2-106	Me	Me	Bu
2-107	Me	Me	iBu
2-108	Me	Me	neoPn
2-109	Me	Me	cPn
2-110	Me	Me	cHx
2-111	Me	Me	cHep
2-112	Me	Me	Bn
2-113	Me	Me	Phet
2-114	Me	Me	Ph-(CH ₂) ₃
2-115	Me	Me	cHxCH ₂
2-116	Me	Me	MeOCH ₂ CH ₂
2-117	Me	Me	EtOCH ₂ CH ₂
2-118	Me	Et	Et
2-119	Me	Et	Pr
2-120	Me	Et	iPr
2-121	Me	Et	Bu
2-122	Me	Et	iBu
2-123	Me	Et	neoPn
2-124	Me	Et	cPn
2-125	Me	Et	cHx
2-126	Me	Et	cHep

2-127	Me	Et	Bn
2-128	Me	Et	Phet
2-129	Me	Et	Ph-(CH) _{2 3}
2-130	Me	Et	cHxCH ₂
2-131	Me	Et	MeOCH ₂ CH ₂
2-132	Me	Et	EtOCH ₂ CH ₂
2-133	Me	Pr	Pr
2-134	Me	Pr	iPr
2-135	Me	Pr	Bu
2-136	Me	Pr	iBu
2-137	Me	Pr	neoPn
2-138	Me	Pr	cPn
2-139	Me	Pr	cHx
2-140	Me	Pr	cHep
2-141	Me	Pr	Bn
2-142	Me	Pr	Phet
2-143	Me	Pr	Ph-(CH) _{2 3}
2-144	Me	Pr	cHxCH ₂
2-145	Me	Pr	MeOCH ₂ CH ₂
2-146	Me	Pr	EtOCH ₂ CH ₂
2-147	Me	MeOCH ₂ CH ₂	iPr
2-148	Me	MeOCH ₂ CH ₂	Bu
2-149	Me	MeOCH ₂ CH ₂	iBu
2-150	Me	MeOCH ₂ CH ₂	neoPn
2-151	Me	MeOCH ₂ CH ₂	cPn
2-152	Me	MeOCH ₂ CH ₂	cHx
2-153	Me	MeOCH ₂ CH ₂	cHep
2-154	Me	MeOCH ₂ CH ₂	Bn

2-155	Me	$\text{MeOCH}_2\text{CH}_2$	Phet
2-156	Me	$\text{MeOCH}_2\text{CH}_2$	$\text{Ph}-(\text{CH}_2)_3$
2-157	Me	$\text{MeOCH}_2\text{CH}_2$	cHxCH_2
2-158	Me	$\text{MeOCH}_2\text{CH}_2$	$\text{MeOCH}_2\text{CH}_2$
2-159	Me	$\text{EtOCH}_2\text{CH}_2$	iPr
2-160	Me	$\text{EtOCH}_2\text{CH}_2$	Bu
2-161	Me	$\text{EtOCH}_2\text{CH}_2$	iBu
2-162	Me	$\text{EtOCH}_2\text{CH}_2$	neoPn
2-163	Me	$\text{EtOCH}_2\text{CH}_2$	cPn
2-164	Me	$\text{EtOCH}_2\text{CH}_2$	cHx
2-165	Me	$\text{EtOCH}_2\text{CH}_2$	cHep
2-166	Me	$\text{EtOCH}_2\text{CH}_2$	Bn
2-167	Me	$\text{EtOCH}_2\text{CH}_2$	Phet
2-168	Me	$\text{EtOCH}_2\text{CH}_2$	$\text{Ph}-(\text{CH}_2)_3$
2-169	Me	$\text{EtOCH}_2\text{CH}_2$	cHxCH_2
2-170	Me	$\text{EtOCH}_2\text{CH}_2$	$\text{EtOCH}_2\text{CH}_2$

表3

[0051] [化7]



[0052]

化合物

番 号 R^1 n R^3 R^5

3-1	H	1	H	H
3-2	H	1	H	Me
3-3	H	1	H	Et
3-4	H	1	H	Pr
3-5	H	1	H	iPr
3-6	H	1	H	Bn
3-7	H	1	H	Bzhy
3-8	H	1	H	PhCH=CHCH ₂
3-9	H	1	H	Ph
3-10	H	1	H	5-BzDioxo
3-11	H	1	H	6-BzDioxa
3-12	H	1	H	4-F-Ph
3-13	H	1	H	3,4-diF-Ph
3-14	H	1	H	3-Cl-4-F-Ph
3-15	H	1	H	2-Cl-Ph
3-16	H	1	H	3-Cl-Ph
3-17	H	1	H	4-Cl-Ph
3-18	H	1	H	4-Br-Ph
3-19	H	1	H	3-NO ₂ -Ph
3-20	H	1	H	4-NO ₂ -Ph
3-21	H	1	H	4-CN-Ph
3-22	H	1	H	4-Ac-Ph
3-23	H	1	H	4-EtCO-Ph
3-24	H	1	H	4-(HOOC)-Ph
3-25	H	1	H	4-(MeOOC)-Ph
3-26	H	1	H	4-(EtOOC)-Ph
3-27	H	1	H	4-Me ₂ N-Ph
3-28	H	1	H	4-(H ₂ NCO)-Ph

3-29	H	1	H	4-(MeNHCO)-Ph
3-30	H	1	H	4-(Me ₂ NCO)-Ph
3-31	H	1	H	4-(Et ₂ NCO)-Ph
3-32	H	1	H	2-Me-Ph
3-33	H	1	H	3-Me-Ph
3-34	H	1	H	4-Me-Ph
3-35	H	1	H	4-Et-Ph
3-36	H	1	H	4-Pr-Ph
3-37	H	1	H	4-iPr-Ph
3-38	H	1	H	4-tBu-Ph
3-39	H	1	H	3,4-diMe-Ph
3-40	H	1	H	3-F-4-Me-Ph
3-41	H	1	H	4-F-3-Me-Ph
3-42	H	1	H	3-NO ₂ -4-Me-Ph
3-43	H	1	H	3-CF ₃ -Ph
3-44	H	1	H	4-CF ₃ -Ph
3-45	H	1	H	2-MeO-Ph
3-46	H	1	H	3-MeO-Ph
3-47	H	1	H	4-MeO-Ph
3-48	H	1	H	3,4-diMeO-Ph
3-49	H	1	H	3,4,5-triMeO-Ph
3-50	H	1	H	4-EtO-Ph
3-51	H	1	H	4-PrO-Ph
3-52	H	1	H	4-iPrO-Ph
3-53	H	1	H	4-CF ₃ O-Ph
3-54	H	1	H	4-MeS-Ph
3-55	H	1	H	4-MeSO-Ph
3-56	H	1	H	4-MeSO ₂ -Ph

3-57	H	1	H	4-BnO-Ph
3-58	H	1	H	2-Oxaz
3-59	H	1	H	2-Thaz
3-60	H	1	H	2-BzOxaz
3-61	H	1	H	2-BzThaz
3-62	H	1	H	2-Py
3-63	H	1	H	3-Py
3-64	H	1	H	4-Py
3-65	H	1	H	5-Ac-2-Py
3-66	H	1	H	5-Me-2-Py
3-67	H	1	H	6-MeO-3-Py
3-68	H	1	H	2,3,5,6-tetraF-4-Py
3-69	H	1	H	2-Pym
3-70	H	1	H	4-Quinz
3-71	H	1	H	6-Cl-3-Pydz
3-72	H	1	H	Ac
3-73	H	1	H	Ph-CO
3-74	H	1	H	MeSO ₂
3-75	H	1	H	tBuO-CO
3-76	Me	1	H	Ph
3-77	H	1	Me	3-Me-Ph
3-78	H	2	H	H
3-79	H	2	H	Me
3-80	H	2	H	Et
3-81	H	2	H	Pr
3-82	H	2	H	iPr
3-83	H	2	H	Bn
3-84	H	2	H	Bzhy

3-85	H	2	H	PhCH=CHCH ₂
3-86	H	2	H	Ph
3-87	H	2	H	5-BzDioxo
3-88	H	2	H	6-BzDioxa
3-89	H	2	H	4-F-Ph
3-90	H	2	H	3,4-diF-Ph
3-91	H	2	H	3-Cl-4-F-Ph
3-92	H	2	H	2-Cl-Ph
3-93	H	2	H	3-Cl-Ph
3-94	H	2	H	4-Cl-Ph
3-95	H	2	H	4-Br-Ph
3-96	H	2	H	3-NO ₂ -Ph
3-97	H	2	H	4-NO ₂ -Ph
3-98	H	2	H	4-CN-Ph
3-99	H	2	H	4-Ac-Ph
3-100	H	2	H	4-EtCO-Ph
3-101	H	2	H	4-(HOOC)-Ph
3-102	H	2	H	4-(MeOOC)-Ph
3-103	H	2	H	4-(EtOOC)-Ph
3-104	H	2	H	4-Me ₂ N-Ph
3-105	H	2	H	4-(H ₂ NCO)-Ph
3-106	H	2	H	4-(MeNHCO)-Ph
3-107	H	2	H	4-(Me ₂ NCO)-Ph
3-108	H	2	H	4-(Et ₂ NCO)-Ph
3-109	H	2	H	2-Me-Ph
3-110	H	2	H	3-Me-Ph
3-111	H	2	H	4-Me-Ph
3-112	H	2	H	4-Et-Ph

3-113	H	2	H	4-Pr-Ph
3-114	H	2	H	4-iPr-Ph
3-115	H	2	H	4-tBu-Ph
3-116	H	2	H	3,4-diMe-Ph
3-117	H	2	H	3-F-4-Me-Ph
3-118	H	2	H	4-F-3-Me-Ph
3-119	H	2	H	3-NO ₂ -4-Me-Ph
3-120	H	2	H	3-CF ₃ -Ph
3-121	H	2	H	4-CF ₃ -Ph
3-122	H	2	H	2-MeO-Ph
3-123	H	2	H	3-MeO-Ph
3-124	H	2	H	4-MeO-Ph
3-125	H	2	H	3,4-diMeO-Ph
3-126	H	2	H	3,4,5-triMeO-Ph
3-127	H	2	H	4-EtO-Ph
3-128	H	2	H	4-PrO-Ph
3-129	H	2	H	4-iPrO-Ph
3-130	H	2	H	4-CF ₃ O-Ph
3-131	H	2	H	4-MeS-Ph
3-132	H	2	H	4-MeSO-Ph
3-133	H	2	H	4-MeSO ₂ -Ph
3-134	H	2	H	4-BnO-Ph
3-135	H	2	H	2-Oxaz
3-136	H	2	H	2-Thaz
3-137	H	2	H	2-BzOxaz
3-138	H	2	H	2-BzThaz
3-139	H	2	H	2-Py
3-140	H	2	H	3-Py

3-141	H	2	H	4-Py
3-142	H	2	H	5-Ac-2-Py
3-143	H	2	H	5-Me-2-Py
3-144	H	2	H	6-MeO-3-Py
3-145	H	2	H	2,3,5,6-tetraF-4-Py
3-146	H	2	H	2-Pym
3-147	H	2	H	4-Qunz
3-148	H	2	H	6-Cl-3-Pydz
3-149	H	2	H	Ac
3-150	H	2	H	Ph-CO
3-151	H	2	H	MeSO ₂
3-152	H	2	H	tBuO-CO
3-153	Me	2	H	H
3-154	Me	2	H	Me
3-155	Me	2	H	Et
3-156	Me	2	H	Pr
3-157	Me	2	H	iPr
3-158	Me	2	H	Bn
3-159	Me	2	H	Bzhy
3-160	Me	2	H	PhCH=CHCH ₂
3-161	Me	2	H	Ph
3-162	Me	2	H	5-BzDioxo
3-163	Me	2	H	6-BzDioxa
3-164	Me	2	H	4-F-Ph
3-165	Me	2	H	3,4-diF-Ph
3-166	Me	2	H	3-Cl-4-F-Ph
3-167	Me	2	H	2-Cl-Ph
3-168	Me	2	H	3-Cl-Ph

3-169	Me	2	H	4-Cl-Ph
3-170	Me	2	H	4-Br-Ph
3-171	Me	2	H	3-NO ₂ -Ph
3-172	Me	2	H	4-NO ₂ -Ph
3-173	Me	2	H	4-CN-Ph
3-174	Me	2	H	4-Ac-Ph
3-175	Me	2	H	4-EtCO-Ph
3-176	Me	2	H	4-(HOOC)-Ph
3-177	Me	2	H	4-(MeOOC)-Ph
3-178	Me	2	H	4-(EtOOC)-Ph
3-179	Me	2	H	4-Me ₂ N-Ph
3-180	Me	2	H	4-(H ₂ NCO)-Ph
3-181	Me	2	H	4-(MeNHCO)-Ph
3-182	Me	2	H	4-(Me ₂ NCO)-Ph
3-183	Me	2	H	4-(Et ₂ NCO)-Ph
3-184	Me	2	H	2-Me-Ph
3-185	Me	2	H	3-Me-Ph
3-186	Me	2	H	4-Me-Ph
3-187	Me	2	H	4-Et-Ph
3-188	Me	2	H	4-Pr-Ph
3-189	Me	2	H	4-iPr-Ph
3-190	Me	2	H	4-tBu-Ph
3-191	Me	2	H	3,4-diMe-Ph
3-192	Me	2	H	3-F-4-Me-Ph
3-193	Me	2	H	4-F-3-Me-Ph
3-194	Me	2	H	3-NO ₂ -4-Me-Ph
3-195	Me	2	H	3-CF ₃ -Ph
3-196	Me	2	H	4-CF ₃ -Ph

3-197	Me	2	H	2-MeO-Ph
3-198	Me	2	H	3-MeO-Ph
3-199	Me	2	H	4-MeO-Ph
3-200	Me	2	H	3,4-diMeO-Ph
3-201	Me	2	H	3,4,5-triMeO-Ph
3-202	Me	2	H	4-EtO-Ph
3-203	Me	2	H	4-PrO-Ph
3-204	Me	2	H	4-iPrO-Ph
3-205	Me	2	H	4-CF ₃ O-Ph
3-206	Me	2	H	4-MeS-Ph
3-207	Me	2	H	4-MeSO-Ph
3-208	Me	2	H	4-MeSO ₂ -Ph
3-209	Me	2	H	4-BnO-Ph
3-210	Me	2	H	2-Oxaz
3-211	Me	2	H	2-Thaz
3-212	Me	2	H	2-BzOxaz
3-213	Me	2	H	2-BzThaz
3-214	Me	2	H	2-Py
3-215	Me	2	H	3-Py
3-216	Me	2	H	4-Py
3-217	Me	2	H	5-Ac-2-Py
3-218	Me	2	H	5-Me-2-Py
3-219	Me	2	H	6-MeO-3-Py
3-220	Me	2	H	2,3,5,6-tetraF-4-Py
3-221	Me	2	H	2-Pym
3-222	Me	2	H	4-Quinz
3-223	Me	2	H	6-Cl-3-Pydz
3-224	Me	2	H	Ac

3-225	Me	2	H	Ph-CO
3-226	Me	2	H	MeSO ₂
3-227	Me	2	H	tBuO-CO
3-228	H	2	Me	H
3-229	H	2	Me	Me
3-230	H	2	Me	Et
3-231	H	2	Me	Pr
3-232	H	2	Me	iPr
3-233	H	2	Me	Bn
3-234	H	2	Me	Bzhy
3-235	H	2	Me	PhCH=CHCH ₂
3-236	H	2	Me	Ph
3-237	H	2	Me	5-BzDioxo
3-238	H	2	Me	6-BzDioxa
3-239	H	2	Me	4-F-Ph
3-240	H	2	Me	3,4-diF-Ph
3-241	H	2	Me	3-Cl-4-F-Ph
3-242	H	2	Me	2-Cl-Ph
3-243	H	2	Me	3-Cl-Ph
3-244	H	2	Me	4-Cl-Ph
3-245	H	2	Me	4-Br-Ph
3-246	H	2	Me	3-NO ₂ -Ph
3-247	H	2	Me	4-NO ₂ -Ph
3-248	H	2	Me	4-CN-Ph
3-249	H	2	Me	4-Ac-Ph
3-250	H	2	Me	4-EtCO-Ph
3-251	H	2	Me	4-(HOOC)-Ph
3-252	H	2	Me	4-(MeOOC)-Ph

3-253	H	2	Me	4-(EtOOC)-Ph
3-254	H	2	Me	4-Me ₂ N-Ph
3-255	H	2	Me	4-(H ₂ NCO)-Ph
3-256	H	2	Me	4-(MeNHCO)-Ph
3-257	H	2	Me	4-(Me ₂ NCO)-Ph
3-258	H	2	Me	4-(Et ₂ NCO)-Ph
3-259	H	2	Me	2-Me-Ph
3-260	H	2	Me	3-Me-Ph
3-261	H	2	Me	4-Me-Ph
3-262	H	2	Me	4-Et-Ph
3-263	H	2	Me	4-Pr-Ph
3-264	H	2	Me	4-iPr-Ph
3-265	H	2	Me	4-tBu-Ph
3-266	H	2	Me	3,4-diMe-Ph
3-267	H	2	Me	3-F-4-Me-Ph
3-268	H	2	Me	4-F-3-Me-Ph
3-269	H	2	Me	3-NO ₂ -4-Me-Ph
3-270	H	2	Me	3-CF ₃ -Ph
3-271	H	2	Me	4-CF ₃ -Ph
3-272	H	2	Me	2-MeO-Ph
3-273	H	2	Me	3-MeO-Ph
3-274	H	2	Me	4-MeO-Ph
3-275	H	2	Me	3,4-diMeO-Ph
3-276	H	2	Me	3,4,5-triMeO-Ph
3-277	H	2	Me	4-EtO-Ph
3-278	H	2	Me	4-PrO-Ph
3-279	H	2	Me	4-iPrO-Ph
3-280	H	2	Me	4-CF ₃ O-Ph

3-281	H	2	Me	4-MeS-Ph
3-282	H	2	Me	4-MeSO-Ph
3-283	H	2	Me	4-MeSO ₂ -Ph
3-284	H	2	Me	4-BnO-Ph
3-285	H	2	Me	2-Oxaz
3-286	H	2	Me	2-Thaz
3-287	H	2	Me	2-BzOxaz
3-288	H	2	Me	2-BzThaz
3-289	H	2	Me	2-Py
3-290	H	2	Me	3-Py
3-291	H	2	Me	4-Py
3-292	H	2	Me	5-Ac-2-Py
3-293	H	2	Me	5-Me-2-Py
3-294	H	2	Me	6-MeO-3-Py
3-295	H	2	Me	2,3,5,6-tetraF-4-Py
3-296	H	2	Me	2-Pym
3-297	H	2	Me	4-Qunz
3-298	H	2	Me	6-Cl-3-Pydz
3-299	H	2	Me	Ac
3-300	H	2	Me	Ph-CO
3-301	H	2	Me	MeSO ₂
3-302	H	2	Me	tBuO-CO
3-303	Me	2	Me	H
3-304	Me	2	Me	Me
3-305	Me	2	Me	Et
3-306	Me	2	Me	Pr
3-307	Me	2	Me	iPr
3-308	Me	2	Me	Bn

3-309	Me	2	Me	Bzhy
3-310	Me	2	Me	PhCH=CHCH ₂
3-311	Me	2	Me	Ph
3-312	Me	2	Me	5-BzDioxo
3-313	Me	2	Me	6-BzDioxa
3-314	Me	2	Me	4-F-Ph
3-315	Me	2	Me	3,4-diF-Ph
3-316	Me	2	Me	3-Cl-4-F-Ph
3-317	Me	2	Me	2-Cl-Ph
3-318	Me	2	Me	3-Cl-Ph
3-319	Me	2	Me	4-Cl-Ph
3-320	Me	2	Me	4-Br-Ph
3-321	Me	2	Me	3-NO ₂ -Ph
3-322	Me	2	Me	4-NO ₂ -Ph
3-323	Me	2	Me	4-CN-Ph
3-324	Me	2	Me	4-Ac-Ph
3-325	Me	2	Me	4-EtCO-Ph
3-326	Me	2	Me	4-(HOOC)-Ph
3-327	Me	2	Me	4-(MeOOC)-Ph
3-328	Me	2	Me	4-(EtOOC)-Ph
3-329	Me	2	Me	4-Me N-Ph ₂
3-330	Me	2	Me	4-(H NCO)-Ph ₂
3-331	Me	2	Me	4-(MeNHCO)-Ph
3-332	Me	2	Me	4-(Me NCO)-Ph ₂
3-333	Me	2	Me	4-(Et NCO)-Ph ₂
3-334	Me	2	Me	2-Me-Ph
3-335	Me	2	Me	3-Me-Ph
3-336	Me	2	Me	4-Me-Ph

3-337	Me	2	Me	4-Et-Ph
3-338	Me	2	Me	4-Pr-Ph
3-339	Me	2	Me	4-iPr-Ph
3-340	Me	2	Me	4-tBu-Ph
3-341	Me	2	Me	3,4-diMe-Ph
3-342	Me	2	Me	3-F-4-Me-Ph
3-343	Me	2	Me	4-F-3-Me-Ph
3-344	Me	2	Me	3-NO ₂ -4-Me-Ph
3-345	Me	2	Me	3-CF ₃ -Ph
3-346	Me	2	Me	4-CF ₃ -Ph
3-347	Me	2	Me	2-MeO-Ph
3-348	Me	2	Me	3-MeO-Ph
3-349	Me	2	Me	4-MeO-Ph
3-350	Me	2	Me	3,4-diMeO-Ph
3-351	Me	2	Me	3,4,5-triMeO-Ph
3-352	Me	2	Me	4-EtO-Ph
3-353	Me	2	Me	4-PrO-Ph
3-354	Me	2	Me	4-iPrO-Ph
3-355	Me	2	Me	4-CF ₃ O-Ph
3-356	Me	2	Me	4-MeS-Ph
3-357	Me	2	Me	4-MeSO-Ph
3-358	Me	2	Me	4-MeSO ₂ -Ph
3-359	Me	2	Me	4-BnO-Ph
3-360	Me	2	Me	2-Oxaz
3-361	Me	2	Me	2-Thaz
3-362	Me	2	Me	2-BzOxaz
3-363	Me	2	Me	2-BzThaz
3-364	Me	2	Me	2-Py

3-365	Me	2	Me	3-Py
3-366	Me	2	Me	4-Py
3-367	Me	2	Me	5-Ac-2-Py
3-368	Me	2	Me	5-Me-2-Py
3-369	Me	2	Me	6-MeO-3-Py
3-370	Me	2	Me	2,3,5,6-tetraF-4-Py
3-371	Me	2	Me	2-Pym
3-372	Me	2	Me	4-Quinz
3-373	Me	2	Me	6-Cl-3-Pydz
3-374	Me	2	Me	Ac
3-375	Me	2	Me	Ph-CO
3-376	Me	2	Me	MeSO ₂
3-377	Me	2	Me	tBuO-CO
3-378	H	1	H	4-(MeO-CH ₂) ₂ -Ph
3-379	H	1	H	3-(MeO-CH ₂) ₂ -Ph
3-380	H	1	H	4-[MeO-(CH ₂) ₂] ₂ -Ph
3-381	H	1	H	3-[MeO-(CH ₂) ₂] ₂ -Ph
3-382	H	1	H	4-[MeO-(CH ₂) ₂] ₃ -Ph
3-383	H	1	H	3-[MeO-(CH ₂) ₂] ₃ -Ph
3-384	H	1	H	4-(EtO-CH ₂) ₂ -Ph
3-385	H	1	H	3-(EtO-CH ₂) ₂ -Ph
3-386	H	1	H	4-[EtO-(CH ₂) ₂] ₂ -Ph
3-387	H	1	H	3-[EtO-(CH ₂) ₂] ₂ -Ph
3-388	H	1	H	4-[EtO-(CH ₂) ₂] ₃ -Ph
3-389	H	1	H	3-[EtO-(CH ₂) ₂] ₃ -Ph
3-390	H	1	H	4-cPrO-Ph
3-391	H	1	H	3-cPrO-Ph
3-392	H	1	H	4-(cPrO-CH ₂) ₂ -Ph

3-393	H	1	H	3-(cPrO-CH ₂)-Ph
3-394	H	1	H	4-[cPrO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-395	H	1	H	3-[cPrO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-396	H	1	H	4-[cPrO-(CH ₂) ₃]-Ph
3-397	H	1	H	3-[cPrO-(CH ₂) ₃]-Ph
3-398	H	1	H	4-CHF ₂ O-Ph
3-399	H	1	H	3-CHF ₂ O-Ph
3-400	H	1	H	4-(CHF ₂ O-CH ₂)-Ph
3-401	H	1	H	3-(CHF ₂ O-CH ₂)-Ph
3-402	H	1	H	4-[CHF ₂ O-(CH ₂) ₂]-Ph
3-403	H	1	H	3-[CHF ₂ O-(CH ₂) ₂]-Ph
3-404	H	1	H	4-[CHF ₂ O-(CH ₂) ₃]-Ph
3-405	H	1	H	3-[CHF ₂ O-(CH ₂) ₃]-Ph
3-406	H	1	H	3-(H ₂ NCO)-Ph
3-407	H	1	H	4-(H ₂ NCO-CH ₂)-Ph
3-408	H	1	H	3-(H ₂ NCO-CH ₂)-Ph
3-409	H	1	H	4-[H ₂ NCO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-410	H	1	H	3-[H ₂ NCO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-411	H	1	H	3-(MeNHCO)-Ph
3-412	H	1	H	4-(MeNHCO-CH ₂)-Ph
3-413	H	1	H	3-(MeNHCO-CH ₂)-Ph
3-414	H	1	H	4-[MeNHCO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-415	H	1	H	3-[MeNHCO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-416	H	1	H	4-(iPrNHCO)-Ph
3-417	H	1	H	3-(iPrNHCO)-Ph
3-418	H	1	H	4-(iPrNHCO-CH ₂)-Ph
3-419	H	1	H	3-(iPrNHCO-CH ₂)-Ph
3-420	H	1	H	4-[iPrNHCO-(CH ₂) ₂]-Ph

3-421	H	1	H	3-[iPrNHCO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-422	H	1	H	4-(EtNMeCO)-Ph
3-423	H	1	H	3-(EtNMeCO)-Ph
3-424	H	1	H	4-(EtNMeCO-CH ₂)-Ph
3-425	H	1	H	3-(EtNMeCO-CH ₂)-Ph
3-426	H	1	H	4-[EtNMeCO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-427	H	1	H	3-[EtNMeCO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-428	H	1	H	3-(Me ₂ NCO)-Ph
3-429	H	1	H	4-(Me ₂ NCO-CH ₂)-Ph
3-430	H	1	H	3-(Me ₂ NCO-CH ₂)-Ph
3-431	H	1	H	4-[Me ₂ NCO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-432	H	1	H	3-[Me ₂ NCO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-433	H	1	H	3-(Et ₂ NCO)-Ph
3-434	H	1	H	4-(Et ₂ NCO-CH ₂)-Ph
3-435	H	1	H	3-(Et ₂ NCO-CH ₂)-Ph
3-436	H	1	H	4-[Et ₂ NCO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-437	H	1	H	3-[Et ₂ NCO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-438	H	1	H	4-[(MeO)NMeCO]-Ph
3-439	H	1	H	3-[(MeO)NMeCO]-Ph
3-440	H	1	H	4-[(MeO)NMeCO-CH ₂]-Ph
3-441	H	1	H	3-[(MeO)NMeCO-CH ₂]-Ph
3-442	H	1	H	4-[(MeO)NMeCO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-443	H	1	H	3-[(MeO)NMeCO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-444	H	1	H	4-(Aze-CO)-Ph
3-445	H	1	H	3-(Aze-CO)-Ph
3-446	H	1	H	4-(Aze-CO-CH ₂)-Ph
3-447	H	1	H	3-(Aze-CO-CH ₂)-Ph
3-448	H	1	H	4-[Aze-CO-(CH ₂) ₂]-Ph

3-449	H	1	H	3-[Aze-CO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-450	H	1	H	4-[(3-HO-1-Aze)-CO]-Ph
3-451	H	1	H	3-[(3-HO-1-Aze)-CO]-Ph
3-452	H	1	H	4-[(3-HO-Aze)-CO-CH ₂]-Ph
3-453	H	1	H	3-[(3-HO-Aze)-CO-CH ₂]-Ph
3-454	H	1	H	4-[(3-HO-Aze)-CO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-455	H	1	H	3-[(3-HO-Aze)-CO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-456	H	1	H	4-(Pyrld-CO)-Ph
3-457	H	1	H	3-(Pyrld-CO)-Ph
3-458	H	1	H	4-(Pyrld-CO-CH ₂)-Ph
3-459	H	1	H	3-(Pyrld-CO-CH ₂)-Ph
3-460	H	1	H	4-[Pyrld-CO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-461	H	1	H	3-[Pyrld-CO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-462	H	1	H	4-(Pipo-CO)-Ph
3-463	H	1	H	3-(Pipo-CO)-Ph
3-464	H	1	H	4-(Pipo-CO-CH ₂)-Ph
3-465	H	1	H	3-(Pipo-CO-CH ₂)-Ph
3-466	H	1	H	4-[Pipo-CO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-467	H	1	H	3-[Pipo-CO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-468	H	1	H	4-[(4-Me-Pipra)-CO]-Ph
3-469	H	1	H	3-[(4-Me-Pipra)-CO]-Ph
3-470	H	1	H	4-[(4-Me-Pipra)-CO-CH ₂]-Ph
3-471	H	1	H	3-[(4-Me-Pipra)-CO-CH ₂]-Ph
3-472	H	1	H	4-[(4-Me-Pipra)-CO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-473	H	1	H	3-[(4-Me-Pipra)-CO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-474	H	1	H	4-(Mor-CO)-Ph
3-475	H	1	H	3-(Mor-CO)-Ph
3-476	H	1	H	4-(Mor-CO-CH ₂)-Ph

3-477	H	1	H	3-(Mor-CO-CH ₂)-Ph
3-478	H	1	H	4-[Mor-CO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-479	H	1	H	3-[Mor-CO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-480	H	1	H	3-Me N-Ph
3-481	H	1	H	4-(Me N-CH ₂)-Ph
3-482	H	1	H	3-(Me N-CH ₂)-Ph
3-483	H	1	H	4-[Me N-(CH ₂) ₂]-Ph
3-484	H	1	H	3-[Me N-(CH ₂) ₂]-Ph
3-485	H	1	H	4-[Me N-(CH ₂) ₂]-Ph
3-486	H	1	H	3-[Me N-(CH ₂) ₂]-Ph
3-487	H	1	H	4-Mor-Ph
3-488	H	1	H	3-Mor-Ph
3-489	H	1	H	4-(Mor-CH ₂)-Ph
3-490	H	1	H	3-(Mor-CH ₂)-Ph
3-491	H	1	H	4-[Mor-(CH ₂) ₂]-Ph
3-492	H	1	H	3-[Mor-(CH ₂) ₂]-Ph
3-493	H	1	H	4-[Mor-(CH ₂) ₂]-Ph
3-494	H	1	H	3-[Mor-(CH ₂) ₂]-Ph
3-495	H	1	H	4-Pipo-Ph
3-496	H	1	H	3-Pipo-Ph
3-497	H	1	H	4-(Pipo-CH ₂)-Ph
3-498	H	1	H	3-(Pipo-CH ₂)-Ph
3-499	H	1	H	4-[Pipo-(CH ₂) ₂]-Ph
3-500	H	1	H	3-[Pipo-(CH ₂) ₂]-Ph
3-501	H	1	H	4-[Pipo-(CH ₂) ₂]-Ph
3-502	H	1	H	3-[Pipo-(CH ₂) ₂]-Ph
3-503	H	1	H	4-HO-Ph
3-504	H	1	H	3-HO-Ph

3-505	H	1	H	4-(HO-CH ₂)-Ph
3-506	H	1	H	3-(HO-CH ₂)-Ph
3-507	H	1	H	4-[HO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-508	H	1	H	3-[HO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-509	H	1	H	4-[HO-(CH ₂) ₃]-Ph
3-510	H	1	H	3-[HO-(CH ₂) ₃]-Ph
3-511	H	1	H	4-[MeCH(OH)]-Ph
3-512	H	1	H	3-[MeCH(OH)]-Ph
3-513	H	1	H	4-[MeCH(OH)-CH ₂]-Ph
3-514	H	1	H	3-[MeCH(OH)-CH ₂]-Ph
3-515	H	1	H	4-[MeCH(OH)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-516	H	1	H	3-[MeCH(OH)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-517	H	1	H	3-CN-Ph
3-518	H	1	H	4-(CN-CH ₂)-Ph
3-519	H	1	H	3-(CN-CH ₂)-Ph
3-520	H	1	H	4-[CN-(CH ₂) ₂]-Ph
3-521	H	1	H	3-[CN-(CH ₂) ₂]-Ph
3-522	H	1	H	3-Ac-Ph
3-523	H	1	H	4-(Ac-CH ₂)-Ph
3-524	H	1	H	3-(Ac-CH ₂)-Ph
3-525	H	1	H	4-[Ac-(CH ₂) ₂]-Ph
3-526	H	1	H	3-[Ac-(CH ₂) ₂]-Ph
3-527	H	1	H	4-(CF ₃ CO)-Ph
3-528	H	1	H	4-(EtCO)-Ph
3-529	H	1	H	3-(EtCO)-Ph
3-530	H	1	H	4-(EtCO-CH ₂)-Ph
3-531	H	1	H	3-(EtCO-CH ₂)-Ph
3-532	H	1	H	4-[EtCO-(CH ₂) ₂]-Ph

3-533	H	1	H	3-[EtCO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-534	H	1	H	4-(iPrCO)-Ph
3-535	H	1	H	4-(cBuCO)-Ph
3-536	H	1	H	4-(cPrCO)-Ph
3-537	H	1	H	4-(Ph-CO)-Ph
3-538	H	1	H	4-Ac-3-MeO-Ph
3-539	H	1	H	4-Ac-3-OH-Ph
3-540	H	1	H	4-Ac-3-Cl-Ph
3-541	H	1	H	4-[CH ₃ C(=N-OH)]-Ph
3-542	H	1	H	3-[CH ₃ C(=N-OH)]-Ph
3-543	H	1	H	4-[CH ₃ C(=N-OH)-CH ₂]-Ph
3-544	H	1	H	3-[CH ₃ C(=N-OH)-CH ₂]-Ph
3-545	H	1	H	4-[CH ₃ C(=N-OH)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-546	H	1	H	3-[CH ₃ C(=N-OH)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-547	H	1	H	4-[CH ₃ C(=N-OMe)]-Ph
3-548	H	1	H	3-[CH ₃ C(=N-OMe)]-Ph
3-549	H	1	H	4-[CH ₃ C(=N-OMe)-CH ₂]-Ph
3-550	H	1	H	3-[CH ₃ C(=N-OMe)-CH ₂]-Ph
3-551	H	1	H	4-[CH ₃ C(=N-OMe)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-552	H	1	H	3-[CH ₃ C(=N-OMe)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-553	H	1	H	4-(Me ₂ NSO ₂)-Ph
3-554	H	1	H	4-[(MeO) ₂ CH]-Ph
3-555	H	1	H	3-[(MeO) ₂ CH]-Ph
3-556	H	1	H	4-[(MeO) ₂ CH-CH ₂]-Ph
3-557	H	1	H	3-[(MeO) ₂ CH-CH ₂]-Ph
3-558	H	1	H	4-[(MeO) ₂ CH-(CH ₂) ₂]-Ph
3-559	H	1	H	3-[(MeO) ₂ CH-(CH ₂) ₂]-Ph
3-560	H	1	H	4-[Me(MeO) ₂ C]-Ph

3-561	H	1	H	3-[Me(MeO) ₂ C]-Ph
3-562	H	1	H	4-[Me(MeO) ₂ C-CH ₂]-Ph
3-563	H	1	H	3-[Me(MeO) ₂ C-CH ₂]-Ph
3-564	H	1	H	4-[Me(MeO) ₂ C-(CH ₂) ₂]-Ph
3-565	H	1	H	3-[Me(MeO) ₂ C-(CH ₂) ₂]-Ph
3-566	H	1	H	4-[(EtO) ₂ CH]-Ph
3-567	H	1	H	3-[(EtO) ₂ CH]-Ph
3-568	H	1	H	4-[(EtO) ₂ CH-CH ₂]-Ph
3-569	H	1	H	3-[(EtO) ₂ CH-CH ₂]-Ph
3-570	H	1	H	4-[(EtO) ₂ CH-(CH ₂) ₂]-Ph
3-571	H	1	H	3-[(EtO) ₂ CH-(CH ₂) ₂]-Ph
3-572	H	1	H	4-[Me(EtO) ₂ C]-Ph
3-573	H	1	H	3-[Me(EtO) ₂ C]-Ph
3-574	H	1	H	4-[Me(EtO) ₂ C-CH ₂]-Ph
3-575	H	1	H	3-[Me(EtO) ₂ C-CH ₂]-Ph
3-576	H	1	H	4-[Me(EtO) ₂ C-(CH ₂) ₂]-Ph
3-577	H	1	H	3-[Me(EtO) ₂ C-(CH ₂) ₂]-Ph
3-578	H	1	H	4-(2-Dioxo)-Ph
3-579	H	1	H	3-(2-Dioxo)-Ph
3-580	H	1	H	4-[(2-Dioxo)-CH ₂]-Ph
3-581	H	1	H	3-[(2-Dioxo)-CH ₂]-Ph
3-582	H	1	H	4-[(2-Dioxo)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-583	H	1	H	3-[(2-Dioxo)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-584	H	1	H	4-[2-Me-(2-Dioxo)]-Ph
3-585	H	1	H	3-[2-Me-(2-Dioxo)]-Ph
3-586	H	1	H	4-[2-Me-(2-Dioxo)-CH ₂]-Ph
3-587	H	1	H	3-[2-Me-(2-Dioxo)-CH ₂]-Ph
3-588	H	1	H	4-[2-Me-(2-Dioxo)-(CH ₂) ₂]-Ph

3-589	H	1	H	3-[2-Me-(2-Dioxo)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-590	H	1	H	4-(2-Dioxa)-Ph
3-591	H	1	H	3-(2-Dioxa)-Ph
3-592	H	1	H	4-[(2-Dioxa)-CH ₂]-Ph
3-593	H	1	H	3-[(2-Dioxa)-CH ₂]-Ph
3-594	H	1	H	4-[(2-Dioxa)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-595	H	1	H	3-[(2-Dioxa)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-596	H	1	H	4-[2-Me-(2-Dioxa)]-Ph
3-597	H	1	H	3-[2-Me-(2-Dioxa)]-Ph
3-598	H	1	H	4-[2-Me-(2-Dioxa)-CH ₂]-Ph
3-599	H	1	H	3-[2-Me-(2-Dioxa)-CH ₂]-Ph
3-600	H	1	H	4-[2-Me-(2-Dioxa)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-601	H	1	H	3-[2-Me-(2-Dioxa)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-602	H	1	H	2-Me-1-oxo-5-Indn
3-603	H	1	H	6-BzOxaz
3-604	H	1	H	4-(HO-N=)-7-Chr
3-605	H	1	H	3-Me-6-Bzlox
3-606	H	1	H	2-Me-6-BzOxaz
3-607	H	1	H	2-Me-5-BzOxaz
3-608	H	1	H	2,3-dihydro-5-BzFur
3-609	H	1	H	6-Qui
3-610	H	1	H	6-Iqui
3-611	H	1	H	3-(HO-N=)-2,3-dihydro-6-BzFur
3-612	H	1	H	2-Me-6-BzThaz
3-613	H	1	H	5-Ind
3-614	H	1	H	4-Ac-2-Thaz
3-615	H	1	H	5-Ac-2-Thi
3-616	H	1	H	5-Ac-2-Fur

3-617	H	1	H	5-Me NCO-2-Py
3-618	H	1	H	5-(Me NCO-CH ₂)-2-Py
3-619	H	1	H	5-[Me NCO-(CH ₂) ₂]-2-Py
3-620	H	1	H	4-Me NCO-2-Thaz
3-621	H	1	H	5-Me NCO-2-Thaz
3-622	H	1	H	4-(Me NCO-CH ₂)-2-Thaz
3-623	H	1	H	5-(Me NCO-CH ₂)-2-Thaz
3-624	H	1	H	2-Thazn
3-625	H	1	H	2-Oxazn
3-626	Me	1	H	4-(MeO-CH ₂)-Ph
3-627	Me	1	H	3-(MeO-CH ₂)-Ph
3-628	Me	1	H	4-[MeO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-629	Me	1	H	3-[MeO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-630	Me	1	H	4-[MeO-(CH ₂) ₃]-Ph
3-631	Me	1	H	3-[MeO-(CH ₂) ₃]-Ph
3-632	Me	1	H	4-(EtO-CH ₂)-Ph
3-633	Me	1	H	3-(EtO-CH ₂)-Ph
3-634	Me	1	H	4-[EtO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-635	Me	1	H	3-[EtO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-636	Me	1	H	4-[EtO-(CH ₂) ₃]-Ph
3-637	Me	1	H	3-[EtO-(CH ₂) ₃]-Ph
3-638	Me	1	H	4-cPrO-Ph
3-639	Me	1	H	3-cPrO-Ph
3-640	Me	1	H	4-(cPrO-CH ₂)-Ph
3-641	Me	1	H	3-(cPrO-CH ₂)-Ph
3-642	Me	1	H	4-[cPrO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-643	Me	1	H	3-[cPrO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-644	Me	1	H	4-[cPrO-(CH ₂) ₃]-Ph

3-645	Me	1	H	3-[cPrO-(CH ₂) ₃]-Ph
3-646	Me	1	H	4-CHF ₂ O-Ph
3-647	Me	1	H	3-CHF ₂ O-Ph
3-648	Me	1	H	4-(CHF ₂ O-CH ₂)-Ph
3-649	Me	1	H	3-(CHF ₂ O-CH ₂)-Ph
3-650	Me	1	H	4-[CHF ₂ O-(CH ₂) ₂]-Ph
3-651	Me	1	H	3-[CHF ₂ O-(CH ₂) ₂]-Ph
3-652	Me	1	H	4-[CHF ₂ O-(CH ₂) ₃]-Ph
3-653	Me	1	H	3-[CHF ₂ O-(CH ₂) ₃]-Ph
3-654	Me	1	H	3-(H ₂ NCO)-Ph
3-655	Me	1	H	4-(H ₂ NCO-CH ₂)-Ph
3-656	Me	1	H	3-(H ₂ NCO-CH ₂)-Ph
3-657	Me	1	H	4-[H ₂ NCO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-658	Me	1	H	3-[H ₂ NCO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-659	Me	1	H	3-(MeNHCO)-Ph
3-660	Me	1	H	4-(MeNHCO-CH ₂)-Ph
3-661	Me	1	H	3-(MeNHCO-CH ₂)-Ph
3-662	Me	1	H	4-[MeNHCO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-663	Me	1	H	3-[MeNHCO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-664	Me	1	H	4-(iPrNHCO)-Ph
3-665	Me	1	H	3-(iPrNHCO)-Ph
3-666	Me	1	H	4-(iPrNHCO-CH ₂)-Ph
3-667	Me	1	H	3-(iPrNHCO-CH ₂)-Ph
3-668	Me	1	H	4-[iPrNHCO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-669	Me	1	H	3-[iPrNHCO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-670	Me	1	H	4-(EtNMeCO)-Ph
3-671	Me	1	H	3-(EtNMeCO)-Ph
3-672	Me	1	H	4-(EtNMeCO-CH ₂)-Ph

3-673	Me	1	H	3-(EtNMeCO-CH ₂)-Ph
3-674	Me	1	H	4-[EtNMeCO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-675	Me	1	H	3-[EtNMeCO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-676	Me	1	H	3-(Me ₂ NCO)-Ph
3-677	Me	1	H	4-(Me ₂ NCO-CH ₂)-Ph
3-678	Me	1	H	3-(Me ₂ NCO-CH ₂)-Ph
3-679	Me	1	H	4-[Me ₂ NCO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-680	Me	1	H	3-[Me ₂ NCO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-681	Me	1	H	3-(Et ₂ NCO)-Ph
3-682	Me	1	H	4-(Et ₂ NCO-CH ₂)-Ph
3-683	Me	1	H	3-(Et ₂ NCO-CH ₂)-Ph
3-684	Me	1	H	4-[Et ₂ NCO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-685	Me	1	H	3-[Et ₂ NCO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-686	Me	1	H	4-[(MeO)NMeCO]-Ph
3-687	Me	1	H	3-[(MeO)NMeCO]-Ph
3-688	Me	1	H	4-[(MeO)NMeCO-CH ₂]-Ph
3-689	Me	1	H	3-[(MeO)NMeCO-CH ₂]-Ph
3-690	Me	1	H	4-[(MeO)NMeCO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-691	Me	1	H	3-[(MeO)NMeCO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-692	Me	1	H	4-(Aze-CO)-Ph
3-693	Me	1	H	3-(Aze-CO)-Ph
3-694	Me	1	H	4-(Aze-CO-CH ₂)-Ph
3-695	Me	1	H	3-(Aze-CO-CH ₂)-Ph
3-696	Me	1	H	4-[Aze-CO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-697	Me	1	H	3-[Aze-CO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-698	Me	1	H	4-[(3-HO-1-Aze)-CO]-Ph
3-699	Me	1	H	3-[(3-HO-1-Aze)-CO]-Ph
3-700	Me	1	H	4-[(3-HO-Aze)-CO-CH ₂]-Ph

3-701	Me	1	H	3-[(3-HO-Aze)-CO-CH ₂]-Ph
3-702	Me	1	H	4-[(3-HO-Aze)-CO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-703	Me	1	H	3-[(3-HO-Aze)-CO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-704	Me	1	H	4-(Pyrld-CO)-Ph
3-705	Me	1	H	3-(Pyrld-CO)-Ph
3-706	Me	1	H	4-(Pyrld-CO-CH ₂)-Ph
3-707	Me	1	H	3-(Pyrld-CO-CH ₂)-Ph
3-708	Me	1	H	4-[Pyrld-CO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-709	Me	1	H	3-[Pyrld-CO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-710	Me	1	H	4-(Pipo-CO)-Ph
3-711	Me	1	H	3-(Pipo-CO)-Ph
3-712	Me	1	H	4-(Pipo-CO-CH ₂)-Ph
3-713	Me	1	H	3-(Pipo-CO-CH ₂)-Ph
3-714	Me	1	H	4-[Pipo-CO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-715	Me	1	H	3-[Pipo-CO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-716	Me	1	H	4-[(4-Me-Pipra)-CO]-Ph
3-717	Me	1	H	3-[(4-Me-Pipra)-CO]-Ph
3-718	Me	1	H	4-[(4-Me-Pipra)-CO-CH ₂]-Ph
3-719	Me	1	H	3-[(4-Me-Pipra)-CO-CH ₂]-Ph
3-720	Me	1	H	4-[(4-Me-Pipra)-CO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-721	Me	1	H	3-[(4-Me-Pipra)-CO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-722	Me	1	H	4-(Mor-CO)-Ph
3-723	Me	1	H	3-(Mor-CO)-Ph
3-724	Me	1	H	4-(Mor-CO-CH ₂)-Ph
3-725	Me	1	H	3-(Mor-CO-CH ₂)-Ph
3-726	Me	1	H	4-[Mor-CO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-727	Me	1	H	3-[Mor-CO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-728	Me	1	H	3-Me N-Ph ₂

3-729	Me	1	H	4-(Me N-CH ₂) ₂ -Ph
3-730	Me	1	H	3-(Me N-CH ₂) ₂ -Ph
3-731	Me	1	H	4-[Me N-(CH ₂) ₂] ₂ -Ph
3-732	Me	1	H	3-[Me N-(CH ₂) ₂] ₂ -Ph
3-733	Me	1	H	4-[Me N-(CH ₂) ₂] ₃ -Ph
3-734	Me	1	H	3-[Me N-(CH ₂) ₂] ₃ -Ph
3-735	Me	1	H	4-Mor-Ph
3-736	Me	1	H	3-Mor-Ph
3-737	Me	1	H	4-(Mor-CH ₂) ₂ -Ph
3-738	Me	1	H	3-(Mor-CH ₂) ₂ -Ph
3-739	Me	1	H	4-[Mor-(CH ₂) ₂] ₂ -Ph
3-740	Me	1	H	3-[Mor-(CH ₂) ₂] ₂ -Ph
3-741	Me	1	H	4-[Mor-(CH ₂) ₂] ₃ -Ph
3-742	Me	1	H	3-[Mor-(CH ₂) ₂] ₃ -Ph
3-743	Me	1	H	4-Pipo-Ph
3-744	Me	1	H	3-Pipo-Ph
3-745	Me	1	H	4-(Pipo-CH ₂) ₂ -Ph
3-746	Me	1	H	3-(Pipo-CH ₂) ₂ -Ph
3-747	Me	1	H	4-[Pipo-(CH ₂) ₂] ₂ -Ph
3-748	Me	1	H	3-[Pipo-(CH ₂) ₂] ₂ -Ph
3-749	Me	1	H	4-[Pipo-(CH ₂) ₂] ₃ -Ph
3-750	Me	1	H	3-[Pipo-(CH ₂) ₂] ₃ -Ph
3-751	Me	1	H	4-HO-Ph
3-752	Me	1	H	3-HO-Ph
3-753	Me	1	H	4-(HO-CH ₂) ₂ -Ph
3-754	Me	1	H	3-(HO-CH ₂) ₂ -Ph
3-755	Me	1	H	4-[HO-(CH ₂) ₂] ₂ -Ph
3-756	Me	1	H	3-[HO-(CH ₂) ₂] ₂ -Ph

3-757	Me	1	H	4-[HO-(CH ₂) ₃]-Ph
3-758	Me	1	H	3-[HO-(CH ₂) ₃]-Ph
3-759	Me	1	H	4-[MeCH(OH)]-Ph
3-760	Me	1	H	3-[MeCH(OH)]-Ph
3-761	Me	1	H	4-[MeCH(OH)-CH ₂]-Ph
3-762	Me	1	H	3-[MeCH(OH)-CH ₂]-Ph
3-763	Me	1	H	4-[MeCH(OH)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-764	Me	1	H	3-[MeCH(OH)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-765	Me	1	H	3-CN-Ph
3-766	Me	1	H	4-(CN-CH ₂)-Ph
3-767	Me	1	H	3-(CN-CH ₂)-Ph
3-768	Me	1	H	4-[CN-(CH ₂) ₂]-Ph
3-769	Me	1	H	3-[CN-(CH ₂) ₂]-Ph
3-770	Me	1	H	3-Ac-Ph
3-771	Me	1	H	4-(Ac-CH ₂)-Ph
3-772	Me	1	H	3-(Ac-CH ₂)-Ph
3-773	Me	1	H	4-[Ac-(CH ₂) ₂]-Ph
3-774	Me	1	H	3-[Ac-(CH ₂) ₂]-Ph
3-775	Me	1	H	4-(CF ₃ CO)-Ph
3-776	Me	1	H	4-(EtCO)-Ph
3-777	Me	1	H	3-(EtCO)-Ph
3-778	Me	1	H	4-(EtCO-CH ₂)-Ph
3-779	Me	1	H	3-(EtCO-CH ₂)-Ph
3-780	Me	1	H	4-[EtCO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-781	Me	1	H	3-[EtCO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-782	Me	1	H	4-(iPrCO)-Ph
3-783	Me	1	H	4-(cBuCO)-Ph
3-784	Me	1	H	4-(cPrCO)-Ph

3-785	Me	1	H	4-(Ph-CO)-Ph
3-786	Me	1	H	4-Ac-3-MeO-Ph
3-787	Me	1	H	4-Ac-3-OH-Ph
3-788	Me	1	H	4-Ac-3-Cl-Ph
3-789	Me	1	H	4-[CH ₃ C(=N-OH)]-Ph
3-790	Me	1	H	3-[CH ₃ C(=N-OH)]-Ph
3-791	Me	1	H	4-[CH ₃ C(=N-OH)-CH ₂]-Ph
3-792	Me	1	H	3-[CH ₃ C(=N-OH)-CH ₂]-Ph
3-793	Me	1	H	4-[CH ₃ C(=N-OH)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-794	Me	1	H	3-[CH ₃ C(=N-OH)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-795	Me	1	H	4-[CH ₃ C(=N-OMe)]-Ph
3-796	Me	1	H	3-[CH ₃ C(=N-OMe)]-Ph
3-797	Me	1	H	4-[CH ₃ C(=N-OMe)-CH ₂]-Ph
3-798	Me	1	H	3-[CH ₃ C(=N-OMe)-CH ₂]-Ph
3-799	Me	1	H	4-[CH ₃ C(=N-OMe)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-800	Me	1	H	3-[CH ₃ C(=N-OMe)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-801	Me	1	H	4-(Me ₂ NSO ₂)-Ph
3-802	Me	1	H	4-[(MeO) ₂ CH]-Ph
3-803	Me	1	H	3-[(MeO) ₂ CH]-Ph
3-804	Me	1	H	4-[(MeO) ₂ CH-CH ₂]-Ph
3-805	Me	1	H	3-[(MeO) ₂ CH-CH ₂]-Ph
3-806	Me	1	H	4-[(MeO) ₂ CH-(CH ₂) ₂]-Ph
3-807	Me	1	H	3-[(MeO) ₂ CH-(CH ₂) ₂]-Ph
3-808	Me	1	H	4-[Me(MeO) ₂ C]-Ph
3-809	Me	1	H	3-[Me(MeO) ₂ C]-Ph
3-810	Me	1	H	4-[Me(MeO) ₂ C-CH ₂]-Ph
3-811	Me	1	H	3-[Me(MeO) ₂ C-CH ₂]-Ph
3-812	Me	1	H	4-[Me(MeO) ₂ C-(CH ₂) ₂]-Ph

3-813	Me	1	H	3-[Me(MeO) ₂ C-(CH ₂) ₂]-Ph
3-814	Me	1	H	4-[(EtO) ₂ CH]-Ph
3-815	Me	1	H	3-[(EtO) ₂ CH]-Ph
3-816	Me	1	H	4-[(EtO) ₂ CH-CH ₂]-Ph
3-817	Me	1	H	3-[(EtO) ₂ CH-CH ₂]-Ph
3-818	Me	1	H	4-[(EtO) ₂ CH-(CH ₂) ₂]-Ph
3-819	Me	1	H	3-[(EtO) ₂ CH-(CH ₂) ₂]-Ph
3-820	Me	1	H	4-[Me(EtO) ₂ C]-Ph
3-821	Me	1	H	3-[Me(EtO) ₂ C]-Ph
3-822	Me	1	H	4-[Me(EtO) ₂ C-CH ₂]-Ph
3-823	Me	1	H	3-[Me(EtO) ₂ C-CH ₂]-Ph
3-824	Me	1	H	4-[Me(EtO) ₂ C-(CH ₂) ₂]-Ph
3-825	Me	1	H	3-[Me(EtO) ₂ C-(CH ₂) ₂]-Ph
3-826	Me	1	H	4-(2-Dioxo)-Ph
3-827	Me	1	H	3-(2-Dioxo)-Ph
3-828	Me	1	H	4-[(2-Dioxo)-CH ₂]-Ph
3-829	Me	1	H	3-[(2-Dioxo)-CH ₂]-Ph
3-830	Me	1	H	4-[(2-Dioxo)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-831	Me	1	H	3-[(2-Dioxo)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-832	Me	1	H	4-[2-Me-(2-Dioxo)]-Ph
3-833	Me	1	H	3-[2-Me-(2-Dioxo)]-Ph
3-834	Me	1	H	4-[2-Me-(2-Dioxo)-CH ₂]-Ph
3-835	Me	1	H	3-[2-Me-(2-Dioxo)-CH ₂]-Ph
3-836	Me	1	H	4-[2-Me-(2-Dioxo)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-837	Me	1	H	3-[2-Me-(2-Dioxo)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-838	Me	1	H	4-(2-Dioxa)-Ph
3-839	Me	1	H	3-(2-Dioxa)-Ph
3-840	Me	1	H	4-[(2-Dioxa)-CH ₂]-Ph

3-841	Me	1	H	3-[(2-Dioxa)-CH ₂]-Ph
3-842	Me	1	H	4-[(2-Dioxa)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-843	Me	1	H	3-[(2-Dioxa)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-844	Me	1	H	4-[2-Me-(2-Dioxa)]-Ph
3-845	Me	1	H	3-[2-Me-(2-Dioxa)]-Ph
3-846	Me	1	H	4-[2-Me-(2-Dioxa)-CH ₂]-Ph
3-847	Me	1	H	3-[2-Me-(2-Dioxa)-CH ₂]-Ph
3-848	Me	1	H	4-[2-Me-(2-Dioxa)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-849	Me	1	H	3-[2-Me-(2-Dioxa)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-850	Me	1	H	2-Me-1-oxo-5-Indn
3-851	Me	1	H	6-BzOxaz
3-852	Me	1	H	4-(HO-N=)-7-Chr
3-853	Me	1	H	3-Me-6-Bzlox
3-854	Me	1	H	2-Me-6-BzOxaz
3-855	Me	1	H	2-Me-5-BzOxaz
3-856	Me	1	H	2,3-dihydro-5-BzFur
3-857	Me	1	H	6-Qui
3-858	Me	1	H	6-Iqui
3-859	Me	1	H	3-(HO-N=)-2,3-dihydro-6-BzFur
3-860	Me	1	H	2-Me-6-BzThaz
3-861	Me	1	H	5-Ind
3-862	Me	1	H	4-Ac-2-Thaz
3-863	Me	1	H	5-Ac-2-Thi
3-864	Me	1	H	5-Ac-2-Fur
3-865	Me	1	H	5-Me ₂ NCO-2-Py
3-866	Me	1	H	5-(Me ₂ NCO-CH ₂) ₂ -2-Py
3-867	Me	1	H	5-[Me ₂ NCO-(CH ₂) ₂]-2-Py
3-868	Me	1	H	4-Me ₂ NCO-2-Thaz

3-869	Me	1	H	5-Me NCO-2-Thaz
3-870	Me	1	H	4-(Me NCO-CH ₂)-2-Thaz
3-871	Me	1	H	5-(Me NCO-CH ₂)-2-Thaz
3-872	Me	1	H	2-Thazn
3-873	Me	1	H	2-Oxazn
3-874	H	2	H	4-(MeO-CH ₂)-Ph
3-875	H	2	H	3-(MeO-CH ₂)-Ph
3-876	H	2	H	4-[MeO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-877	H	2	H	3-[MeO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-878	H	2	H	4-[MeO-(CH ₂) ₃]-Ph
3-879	H	2	H	3-[MeO-(CH ₂) ₃]-Ph
3-880	H	2	H	4-(EtO-CH ₂)-Ph
3-881	H	2	H	3-(EtO-CH ₂)-Ph
3-882	H	2	H	4-[EtO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-883	H	2	H	3-[EtO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-884	H	2	H	4-[EtO-(CH ₂) ₃]-Ph
3-885	H	2	H	3-[EtO-(CH ₂) ₃]-Ph
3-886	H	2	H	4-cPrO-Ph
3-887	H	2	H	3-cPrO-Ph
3-888	H	2	H	4-(cPrO-CH ₂)-Ph
3-889	H	2	H	3-(cPrO-CH ₂)-Ph
3-890	H	2	H	4-[cPrO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-891	H	2	H	3-[cPrO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-892	H	2	H	4-[cPrO-(CH ₂) ₃]-Ph
3-893	H	2	H	3-[cPrO-(CH ₂) ₃]-Ph
3-894	H	2	H	4-CHF ₂ O-Ph
3-895	H	2	H	3-CHF ₂ O-Ph
3-896	H	2	H	4-(CHF ₂ O-CH ₂)-Ph

3-897	H	2	H	3-(CHF ₂ O-CH ₂)-Ph
3-898	H	2	H	4-[CHF ₂ O-(CH ₂) ₂]-Ph
3-899	H	2	H	3-[CHF ₂ O-(CH ₂) ₂]-Ph
3-900	H	2	H	4-[CHF ₂ O-(CH ₂) _{2,3}]-Ph
3-901	H	2	H	3-[CHF ₂ O-(CH ₂) _{2,3}]-Ph
3-902	H	2	H	3-(H ₂ NCO)-Ph
3-903	H	2	H	4-(H ₂ NCO-CH ₂)-Ph
3-904	H	2	H	3-(H ₂ NCO-CH ₂)-Ph
3-905	H	2	H	4-[H ₂ NCO-(CH ₂) _{2,2}]-Ph
3-906	H	2	H	3-[H ₂ NCO-(CH ₂) _{2,2}]-Ph
3-907	H	2	H	3-(MeNHCO)-Ph
3-908	H	2	H	4-(MeNHCO-CH ₂)-Ph
3-909	H	2	H	3-(MeNHCO-CH ₂)-Ph
3-910	H	2	H	4-[MeNHCO-(CH ₂) _{2,2}]-Ph
3-911	H	2	H	3-[MeNHCO-(CH ₂) _{2,2}]-Ph
3-912	H	2	H	4-(iPrNHCO)-Ph
3-913	H	2	H	3-(iPrNHCO)-Ph
3-914	H	2	H	4-(iPrNHCO-CH ₂)-Ph
3-915	H	2	H	3-(iPrNHCO-CH ₂)-Ph
3-916	H	2	H	4-[iPrNHCO-(CH ₂) _{2,2}]-Ph
3-917	H	2	H	3-[iPrNHCO-(CH ₂) _{2,2}]-Ph
3-918	H	2	H	4-(EtNMeCO)-Ph
3-919	H	2	H	3-(EtNMeCO)-Ph
3-920	H	2	H	4-(EtNMeCO-CH ₂)-Ph
3-921	H	2	H	3-(EtNMeCO-CH ₂)-Ph
3-922	H	2	H	4-[EtNMeCO-(CH ₂) _{2,2}]-Ph
3-923	H	2	H	3-[EtNMeCO-(CH ₂) _{2,2}]-Ph
3-924	H	2	H	3-(Me ₂ NCO)-Ph

3-925	H	2	H	4-(Me ₂ NCO-CH ₂)-Ph
3-926	H	2	H	3-(Me ₂ NCO-CH ₂)-Ph
3-927	H	2	H	4-[Me ₂ NCO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-928	H	2	H	3-[Me ₂ NCO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-929	H	2	H	3-(Et ₂ NCO)-Ph
3-930	H	2	H	4-(Et ₂ NCO-CH ₂)-Ph
3-931	H	2	H	3-(Et ₂ NCO-CH ₂)-Ph
3-932	H	2	H	4-[Et ₂ NCO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-933	H	2	H	3-[Et ₂ NCO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-934	H	2	H	4-[(MeO)NMeCO]-Ph
3-935	H	2	H	3-[(MeO)NMeCO]-Ph
3-936	H	2	H	4-[(MeO)NMeCO-CH ₂]-Ph
3-937	H	2	H	3-[(MeO)NMeCO-CH ₂]-Ph
3-938	H	2	H	4-[(MeO)NMeCO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-939	H	2	H	3-[(MeO)NMeCO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-940	H	2	H	4-(Aze-CO)-Ph
3-941	H	2	H	3-(Aze-CO)-Ph
3-942	H	2	H	4-(Aze-CO-CH ₂)-Ph
3-943	H	2	H	3-(Aze-CO-CH ₂)-Ph
3-944	H	2	H	4-[Aze-CO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-945	H	2	H	3-[Aze-CO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-946	H	2	H	4-[(3-HO-1-Aze)-CO]-Ph
3-947	H	2	H	3-[(3-HO-1-Aze)-CO]-Ph
3-948	H	2	H	4-[(3-HO-Aze)-CO-CH ₂]-Ph
3-949	H	2	H	3-[(3-HO-Aze)-CO-CH ₂]-Ph
3-950	H	2	H	4-[(3-HO-Aze)-CO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-951	H	2	H	3-[(3-HO-Aze)-CO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-952	H	2	H	4-(Pyrld-CO)-Ph

3-953	H	2	H	3-(Pyrld-CO)-Ph
3-954	H	2	H	4-(Pyrld-CO-CH ₂)-Ph
3-955	H	2	H	3-(Pyrld-CO-CH ₂)-Ph
3-956	H	2	H	4-[Pyrld-CO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-957	H	2	H	3-[Pyrld-CO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-958	H	2	H	4-(Pipo-CO)-Ph
3-959	H	2	H	3-(Pipo-CO)-Ph
3-960	H	2	H	4-(Pipo-CO-CH ₂)-Ph
3-961	H	2	H	3-(Pipo-CO-CH ₂)-Ph
3-962	H	2	H	4-[Pipo-CO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-963	H	2	H	3-[Pipo-CO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-964	H	2	H	4-[(4-Me-Pipra)-CO]-Ph
3-965	H	2	H	3-[(4-Me-Pipra)-CO]-Ph
3-966	H	2	H	4-[(4-Me-Pipra)-CO-CH ₂]-Ph
3-967	H	2	H	3-[(4-Me-Pipra)-CO-CH ₂]-Ph
3-968	H	2	H	4-[(4-Me-Pipra)-CO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-969	H	2	H	3-[(4-Me-Pipra)-CO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-970	H	2	H	4-(Mor-CO)-Ph
3-971	H	2	H	3-(Mor-CO)-Ph
3-972	H	2	H	4-(Mor-CO-CH ₂)-Ph
3-973	H	2	H	3-(Mor-CO-CH ₂)-Ph
3-974	H	2	H	4-[Mor-CO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-975	H	2	H	3-[Mor-CO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-976	H	2	H	3-Me ₂ N-Ph
3-977	H	2	H	4-(Me ₂ N-CH ₂)-Ph
3-978	H	2	H	3-(Me ₂ N-CH ₂)-Ph
3-979	H	2	H	4-[Me ₂ N-(CH ₂) ₂]-Ph
3-980	H	2	H	3-[Me ₂ N-(CH ₂) ₂]-Ph

3-981	H	2	H	4-[Me N-(CH ₂) ₂]-Ph
3-982	H	2	H	3-[Me N-(CH ₂) ₂]-Ph
3-983	H	2	H	4-Mor-Ph
3-984	H	2	H	3-Mor-Ph
3-985	H	2	H	4-(Mor-CH ₂)-Ph
3-986	H	2	H	3-(Mor-CH ₂)-Ph
3-987	H	2	H	4-[Mor-(CH ₂) ₂]-Ph
3-988	H	2	H	3-[Mor-(CH ₂) ₂]-Ph
3-989	H	2	H	4-[Mor-(CH ₂) ₂]-Ph
3-990	H	2	H	3-[Mor-(CH ₂) ₂]-Ph
3-991	H	2	H	4-Pipo-Ph
3-992	H	2	H	3-Pipo-Ph
3-993	H	2	H	4-(Pipo-CH ₂)-Ph
3-994	H	2	H	3-(Pipo-CH ₂)-Ph
3-995	H	2	H	4-[Pipo-(CH ₂) ₂]-Ph
3-996	H	2	H	3-[Pipo-(CH ₂) ₂]-Ph
3-997	H	2	H	4-[Pipo-(CH ₂) ₂]-Ph
3-998	H	2	H	3-[Pipo-(CH ₂) ₂]-Ph
3-999	H	2	H	4-HO-Ph
3-1000	H	2	H	3-HO-Ph
3-1001	H	2	H	4-(HO-CH ₂)-Ph
3-1002	H	2	H	3-(HO-CH ₂)-Ph
3-1003	H	2	H	4-[HO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1004	H	2	H	3-[HO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1005	H	2	H	4-[HO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1006	H	2	H	3-[HO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1007	H	2	H	4-[MeCH(OH)]-Ph
3-1008	H	2	H	3-[MeCH(OH)]-Ph

3-1009	H	2	H	4-[MeCH(OH)-CH ₂]-Ph
3-1010	H	2	H	3-[MeCH(OH)-CH ₂]-Ph
3-1011	H	2	H	4-[MeCH(OH)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1012	H	2	H	3-[MeCH(OH)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1013	H	2	H	3-CN-Ph
3-1014	H	2	H	4-(CN-CH ₂)-Ph
3-1015	H	2	H	3-(CN-CH ₂)-Ph
3-1016	H	2	H	4-[CN-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1017	H	2	H	3-[CN-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1018	H	2	H	3-Ac-Ph
3-1019	H	2	H	4-(Ac-CH ₂)-Ph
3-1020	H	2	H	3-(Ac-CH ₂)-Ph
3-1021	H	2	H	4-[Ac-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1022	H	2	H	3-[Ac-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1023	H	2	H	4-(CF ₃ CO)-Ph
3-1024	H	2	H	4-(EtCO)-Ph
3-1025	H	2	H	3-(EtCO)-Ph
3-1026	H	2	H	4-(EtCO-CH ₂)-Ph
3-1027	H	2	H	3-(EtCO-CH ₂)-Ph
3-1028	H	2	H	4-[EtCO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1029	H	2	H	3-[EtCO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1030	H	2	H	4-(iPrCO)-Ph
3-1031	H	2	H	4-(cBuCO)-Ph
3-1032	H	2	H	4-(cPrCO)-Ph
3-1033	H	2	H	4-(Ph-CO)-Ph
3-1034	H	2	H	4-Ac-3-MeO-Ph
3-1035	H	2	H	4-Ac-3-OH-Ph
3-1036	H	2	H	4-Ac-3-Cl-Ph

3-1037	H	2	H	4-[CH ₃ C(=N-OH)]-Ph
3-1038	H	2	H	3-[CH ₃ C(=N-OH)]-Ph
3-1039	H	2	H	4-[CH ₃ C(=N-OH)-CH ₂]-Ph
3-1040	H	2	H	3-[CH ₃ C(=N-OH)-CH ₂]-Ph
3-1041	H	2	H	4-[CH ₃ C(=N-OH)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1042	H	2	H	3-[CH ₃ C(=N-OH)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1043	H	2	H	4-[CH ₃ C(=N-OMe)]-Ph
3-1044	H	2	H	3-[CH ₃ C(=N-OMe)]-Ph
3-1045	H	2	H	4-[CH ₃ C(=N-OMe)-CH ₂]-Ph
3-1046	H	2	H	3-[CH ₃ C(=N-OMe)-CH ₂]-Ph
3-1047	H	2	H	4-[CH ₃ C(=N-OMe)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1048	H	2	H	3-[CH ₃ C(=N-OMe)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1049	H	2	H	4-(Me NSO ₂) ₂ -Ph
3-1050	H	2	H	4-[(MeO) ₂ CH]-Ph
3-1051	H	2	H	3-[(MeO) ₂ CH]-Ph
3-1052	H	2	H	4-[(MeO) ₂ CH-CH ₂]-Ph
3-1053	H	2	H	3-[(MeO) ₂ CH-CH ₂]-Ph
3-1054	H	2	H	4-[(MeO) ₂ CH-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1055	H	2	H	3-[(MeO) ₂ CH-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1056	H	2	H	4-[Me(MeO) ₂ C]-Ph
3-1057	H	2	H	3-[Me(MeO) ₂ C]-Ph
3-1058	H	2	H	4-[Me(MeO) ₂ C-CH ₂]-Ph
3-1059	H	2	H	3-[Me(MeO) ₂ C-CH ₂]-Ph
3-1060	H	2	H	4-[Me(MeO) ₂ C-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1061	H	2	H	3-[Me(MeO) ₂ C-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1062	H	2	H	4-[(EtO) ₂ CH]-Ph
3-1063	H	2	H	3-[(EtO) ₂ CH]-Ph
3-1064	H	2	H	4-[(EtO) ₂ CH-CH ₂]-Ph

3-1065	H	2	H	3-[(EtO) ₂ CH-CH ₂]-Ph
3-1066	H	2	H	4-[(EtO) ₂ CH-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1067	H	2	H	3-[(EtO) ₂ CH-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1068	H	2	H	4-[Me(EtO) ₂ C]-Ph
3-1069	H	2	H	3-[Me(EtO) ₂ C]-Ph
3-1070	H	2	H	4-[Me(EtO) ₂ C-CH ₂]-Ph
3-1071	H	2	H	3-[Me(EtO) ₂ C-CH ₂]-Ph
3-1072	H	2	H	4-[Me(EtO) ₂ C-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1073	H	2	H	3-[Me(EtO) ₂ C-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1074	H	2	H	4-(2-Dioxo)-Ph
3-1075	H	2	H	3-(2-Dioxo)-Ph
3-1076	H	2	H	4-[(2-Dioxo)-CH ₂]-Ph
3-1077	H	2	H	3-[(2-Dioxo)-CH ₂]-Ph
3-1078	H	2	H	4-[(2-Dioxo)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1079	H	2	H	3-[(2-Dioxo)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1080	H	2	H	4-[2-Me-(2-Dioxo)]-Ph
3-1081	H	2	H	3-[2-Me-(2-Dioxo)]-Ph
3-1082	H	2	H	4-[2-Me-(2-Dioxo)-CH ₂]-Ph
3-1083	H	2	H	3-[2-Me-(2-Dioxo)-CH ₂]-Ph
3-1084	H	2	H	4-[2-Me-(2-Dioxo)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1085	H	2	H	3-[2-Me-(2-Dioxo)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1086	H	2	H	4-(2-Dioxa)-Ph
3-1087	H	2	H	3-(2-Dioxa)-Ph
3-1088	H	2	H	4-[(2-Dioxa)-CH ₂]-Ph
3-1089	H	2	H	3-[(2-Dioxa)-CH ₂]-Ph
3-1090	H	2	H	4-[(2-Dioxa)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1091	H	2	H	3-[(2-Dioxa)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1092	H	2	H	4-[2-Me-(2-Dioxa)]-Ph

3-1093	H	2	H	3-[2-Me-(2-Dioxa)]-Ph
3-1094	H	2	H	4-[2-Me-(2-Dioxa)-CH ₂]-Ph
3-1095	H	2	H	3-[2-Me-(2-Dioxa)-CH ₂]-Ph
3-1096	H	2	H	4-[2-Me-(2-Dioxa)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1097	H	2	H	3-[2-Me-(2-Dioxa)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1098	H	2	H	2-Me-1-oxo-5-Indn
3-1099	H	2	H	6-BzOxaz
3-1100	H	2	H	4-(HO-N=)-7-Chr
3-1101	H	2	H	3-Me-6-Bzlox
3-1102	H	2	H	2-Me-6-BzOxaz
3-1103	H	2	H	2-Me-5-BzOxaz
3-1104	H	2	H	2,3-dihydro-5-BzFur
3-1105	H	2	H	6-Qui
3-1106	H	2	H	6-Iqui
3-1107	H	2	H	3-(HO-N=)-2,3-dihydro-6-BzFur
3-1108	H	2	H	2-Me-6-BzThaz
3-1109	H	2	H	5-Ind
3-1110	H	2	H	4-Ac-2-Thaz
3-1111	H	2	H	5-Ac-2-Thi
3-1112	H	2	H	5-Ac-2-Fur
3-1113	H	2	H	5-Me ₂ NCO-2-Py
3-1114	H	2	H	5-(Me ₂ NCO-CH ₂)-2-Py
3-1115	H	2	H	5-[Me ₂ NCO-(CH ₂) ₂]-2-Py
3-1116	H	2	H	4-Me ₂ NCO-2-Thaz
3-1117	H	2	H	5-Me ₂ NCO-2-Thaz
3-1118	H	2	H	4-(Me ₂ NCO-CH ₂)-2-Thaz
3-1119	H	2	H	5-(Me ₂ NCO-CH ₂)-2-Thaz
3-1120	H	2	H	2-Thazn

3-1121	H	2	H	2-Oxazn
3-1122	Me	2	H	4-(MeO-CH ₂)-Ph
3-1123	Me	2	H	3-(MeO-CH ₂)-Ph
3-1124	Me	2	H	4-[MeO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1125	Me	2	H	3-[MeO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1126	Me	2	H	4-[MeO-(CH ₂) ₃]-Ph
3-1127	Me	2	H	3-[MeO-(CH ₂) ₃]-Ph
3-1128	Me	2	H	4-(EtO-CH ₂)-Ph
3-1129	Me	2	H	3-(EtO-CH ₂)-Ph
3-1130	Me	2	H	4-[EtO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1131	Me	2	H	3-[EtO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1132	Me	2	H	4-[EtO-(CH ₂) ₃]-Ph
3-1133	Me	2	H	3-[EtO-(CH ₂) ₃]-Ph
3-1134	Me	2	H	4-cPrO-Ph
3-1135	Me	2	H	3-cPrO-Ph
3-1136	Me	2	H	4-(cPrO-CH ₂)-Ph
3-1137	Me	2	H	3-(cPrO-CH ₂)-Ph
3-1138	Me	2	H	4-[cPrO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1139	Me	2	H	3-[cPrO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1140	Me	2	H	4-[cPrO-(CH ₂) ₃]-Ph
3-1141	Me	2	H	3-[cPrO-(CH ₂) ₃]-Ph
3-1142	Me	2	H	4-CHF ₂ O-Ph
3-1143	Me	2	H	3-CHF ₂ O-Ph
3-1144	Me	2	H	4-(CHF ₂ O-CH ₂)-Ph
3-1145	Me	2	H	3-(CHF ₂ O-CH ₂)-Ph
3-1146	Me	2	H	4-[CHF ₂ O-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1147	Me	2	H	3-[CHF ₂ O-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1148	Me	2	H	4-[CHF ₂ O-(CH ₂) ₃]-Ph

3-1149	Me	2	H	$3-[\text{CHF}_2\text{O}-(\text{CH}_2)_3]-\text{Ph}$
3-1150	Me	2	H	$3-(\text{H}_2\text{NCO})-\text{Ph}$
3-1151	Me	2	H	$4-(\text{H}_2\text{NCO}-\text{CH}_2)-\text{Ph}$
3-1152	Me	2	H	$3-(\text{H}_2\text{NCO}-\text{CH}_2)-\text{Ph}$
3-1153	Me	2	H	$4-[\text{H}_2\text{NCO}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Ph}$
3-1154	Me	2	H	$3-[\text{H}_2\text{NCO}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Ph}$
3-1155	Me	2	H	$3-(\text{MeNHCO})-\text{Ph}$
3-1156	Me	2	H	$4-(\text{MeNHCO}-\text{CH}_2)-\text{Ph}$
3-1157	Me	2	H	$3-(\text{MeNHCO}-\text{CH}_2)-\text{Ph}$
3-1158	Me	2	H	$4-[\text{MeNHCO}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Ph}$
3-1159	Me	2	H	$3-[\text{MeNHCO}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Ph}$
3-1160	Me	2	H	$4-(\text{iPrNHCO})-\text{Ph}$
3-1161	Me	2	H	$3-(\text{iPrNHCO})-\text{Ph}$
3-1162	Me	2	H	$4-(\text{iPrNHCO}-\text{CH}_2)-\text{Ph}$
3-1163	Me	2	H	$3-(\text{iPrNHCO}-\text{CH}_2)-\text{Ph}$
3-1164	Me	2	H	$4-[\text{iPrNHCO}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Ph}$
3-1165	Me	2	H	$3-[\text{iPrNHCO}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Ph}$
3-1166	Me	2	H	$4-(\text{EtNMeCO})-\text{Ph}$
3-1167	Me	2	H	$3-(\text{EtNMeCO})-\text{Ph}$
3-1168	Me	2	H	$4-(\text{EtNMeCO}-\text{CH}_2)-\text{Ph}$
3-1169	Me	2	H	$3-(\text{EtNMeCO}-\text{CH}_2)-\text{Ph}$
3-1170	Me	2	H	$4-[\text{EtNMeCO}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Ph}$
3-1171	Me	2	H	$3-[\text{EtNMeCO}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Ph}$
3-1172	Me	2	H	$3-(\text{Me}_2\text{NCO})-\text{Ph}$
3-1173	Me	2	H	$4-(\text{Me}_2\text{NCO}-\text{CH}_2)-\text{Ph}$
3-1174	Me	2	H	$3-(\text{Me}_2\text{NCO}-\text{CH}_2)-\text{Ph}$
3-1175	Me	2	H	$4-[\text{Me}_2\text{NCO}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Ph}$
3-1176	Me	2	H	$3-[\text{Me}_2\text{NCO}-(\text{CH}_2)_2]-\text{Ph}$

3-1177	Me	2	H	3-(Et ₂ NCO)-Ph
3-1178	Me	2	H	4-(Et ₂ NCO-CH ₂)-Ph
3-1179	Me	2	H	3-(Et ₂ NCO-CH ₂)-Ph
3-1180	Me	2	H	4-[Et ₂ NCO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1181	Me	2	H	3-[Et ₂ NCO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1182	Me	2	H	4-[(MeO)NMeCO]-Ph
3-1183	Me	2	H	3-[(MeO)NMeCO]-Ph
3-1184	Me	2	H	4-[(MeO)NMeCO-CH ₂]-Ph
3-1185	Me	2	H	3-[(MeO)NMeCO-CH ₂]-Ph
3-1186	Me	2	H	4-[(MeO)NMeCO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1187	Me	2	H	3-[(MeO)NMeCO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1188	Me	2	H	4-(Aze-CO)-Ph
3-1189	Me	2	H	3-(Aze-CO)-Ph
3-1190	Me	2	H	4-(Aze-CO-CH ₂)-Ph
3-1191	Me	2	H	3-(Aze-CO-CH ₂)-Ph
3-1192	Me	2	H	4-[Aze-CO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1193	Me	2	H	3-[Aze-CO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1194	Me	2	H	4-[(3-HO-1-Aze)-CO]-Ph
3-1195	Me	2	H	3-[(3-HO-1-Aze)-CO]-Ph
3-1196	Me	2	H	4-[(3-HO-Aze)-CO-CH ₂]-Ph
3-1197	Me	2	H	3-[(3-HO-Aze)-CO-CH ₂]-Ph
3-1198	Me	2	H	4-[(3-HO-Aze)-CO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1199	Me	2	H	3-[(3-HO-Aze)-CO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1200	Me	2	H	4-(Pyrld-CO)-Ph
3-1201	Me	2	H	3-(Pyrld-CO)-Ph
3-1202	Me	2	H	4-(Pyrld-CO-CH ₂)-Ph
3-1203	Me	2	H	3-(Pyrld-CO-CH ₂)-Ph
3-1204	Me	2	H	4-[Pyrld-CO-(CH ₂) ₂]-Ph

3-1205	Me	2	H	3-[Pyrld-CO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1206	Me	2	H	4-(Pipo-CO)-Ph
3-1207	Me	2	H	3-(Pipo-CO)-Ph
3-1208	Me	2	H	4-(Pipo-CO-CH ₂)-Ph
3-1209	Me	2	H	3-(Pipo-CO-CH ₂)-Ph
3-1210	Me	2	H	4-[Pipo-CO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1211	Me	2	H	3-[Pipo-CO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1212	Me	2	H	4-[(4-Me-Pipra)-CO]-Ph
3-1213	Me	2	H	3-[(4-Me-Pipra)-CO]-Ph
3-1214	Me	2	H	4-[(4-Me-Pipra)-CO-CH ₂]-Ph
3-1215	Me	2	H	3-[(4-Me-Pipra)-CO-CH ₂]-Ph
3-1216	Me	2	H	4-[(4-Me-Pipra)-CO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1217	Me	2	H	3-[(4-Me-Pipra)-CO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1218	Me	2	H	4-(Mor-CO)-Ph
3-1219	Me	2	H	3-(Mor-CO)-Ph
3-1220	Me	2	H	4-(Mor-CO-CH ₂)-Ph
3-1221	Me	2	H	3-(Mor-CO-CH ₂)-Ph
3-1222	Me	2	H	4-[Mor-CO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1223	Me	2	H	3-[Mor-CO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1224	Me	2	H	3-Me ₂ N-Ph
3-1225	Me	2	H	4-(Me ₂ N-CH ₂)-Ph
3-1226	Me	2	H	3-(Me ₂ N-CH ₂)-Ph
3-1227	Me	2	H	4-[Me ₂ N-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1228	Me	2	H	3-[Me ₂ N-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1229	Me	2	H	4-[Me ₂ N-(CH ₂) ₃]-Ph
3-1230	Me	2	H	3-[Me ₂ N-(CH ₂) ₃]-Ph
3-1231	Me	2	H	4-Mor-Ph
3-1232	Me	2	H	3-Mor-Ph

3-1233	Me	2	H	4-(Mor-CH ₂)-Ph
3-1234	Me	2	H	3-(Mor-CH ₂)-Ph
3-1235	Me	2	H	4-[Mor-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1236	Me	2	H	3-[Mor-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1237	Me	2	H	4-[Mor-(CH ₂) ₃]-Ph
3-1238	Me	2	H	3-[Mor-(CH ₂) ₃]-Ph
3-1239	Me	2	H	4-Pipo-Ph
3-1240	Me	2	H	3-Pipo-Ph
3-1241	Me	2	H	4-(Pipo-CH ₂)-Ph
3-1242	Me	2	H	3-(Pipo-CH ₂)-Ph
3-1243	Me	2	H	4-[Pipo-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1244	Me	2	H	3-[Pipo-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1245	Me	2	H	4-[Pipo-(CH ₂) ₃]-Ph
3-1246	Me	2	H	3-[Pipo-(CH ₂) ₃]-Ph
3-1247	Me	2	H	4-HO-Ph
3-1248	Me	2	H	3-HO-Ph
3-1249	Me	2	H	4-(HO-CH ₂)-Ph
3-1250	Me	2	H	3-(HO-CH ₂)-Ph
3-1251	Me	2	H	4-[HO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1252	Me	2	H	3-[HO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1253	Me	2	H	4-[HO-(CH ₂) ₃]-Ph
3-1254	Me	2	H	3-[HO-(CH ₂) ₃]-Ph
3-1255	Me	2	H	4-[MeCH(OH)]-Ph
3-1256	Me	2	H	3-[MeCH(OH)]-Ph
3-1257	Me	2	H	4-[MeCH(OH)-CH ₂]-Ph
3-1258	Me	2	H	3-[MeCH(OH)-CH ₂]-Ph
3-1259	Me	2	H	4-[MeCH(OH)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1260	Me	2	H	3-[MeCH(OH)-(CH ₂) ₂]-Ph

3-1261	Me	2	H	3-CN-Ph
3-1262	Me	2	H	4-(CN-CH ₂)-Ph
3-1263	Me	2	H	3-(CN-CH ₂)-Ph
3-1264	Me	2	H	4-[CN-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1265	Me	2	H	3-[CN-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1266	Me	2	H	3-Ac-Ph
3-1267	Me	2	H	4-(Ac-CH ₂)-Ph
3-1268	Me	2	H	3-(Ac-CH ₂)-Ph
3-1269	Me	2	H	4-[Ac-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1270	Me	2	H	3-[Ac-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1271	Me	2	H	4-(CF ₃ CO)-Ph
3-1272	Me	2	H	4-(EtCO)-Ph
3-1273	Me	2	H	3-(EtCO)-Ph
3-1274	Me	2	H	4-(EtCO-CH ₂)-Ph
3-1275	Me	2	H	3-(EtCO-CH ₂)-Ph
3-1276	Me	2	H	4-[EtCO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1277	Me	2	H	3-[EtCO-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1278	Me	2	H	4-(iPrCO)-Ph
3-1279	Me	2	H	4-(cBuCO)-Ph
3-1280	Me	2	H	4-(cPrCO)-Ph
3-1281	Me	2	H	4-(Ph-CO)-Ph
3-1282	Me	2	H	4-Ac-3-MeO-Ph
3-1283	Me	2	H	4-Ac-3-OH-Ph
3-1284	Me	2	H	4-Ac-3-Cl-Ph
3-1285	Me	2	H	4-[CH ₃ C(=N-OH)]-Ph
3-1286	Me	2	H	3-[CH ₃ C(=N-OH)]-Ph
3-1287	Me	2	H	4-[CH ₃ C(=N-OH)-CH ₂]-Ph
3-1288	Me	2	H	3-[CH ₃ C(=N-OH)-CH ₂]-Ph

3-1289	Me	2	H	4-[CH ₃ C(=N-OH)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1290	Me	2	H	3-[CH ₃ C(=N-OH)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1291	Me	2	H	4-[CH ₃ C(=N-OMe)]-Ph
3-1292	Me	2	H	3-[CH ₃ C(=N-OMe)]-Ph
3-1293	Me	2	H	4-[CH ₃ C(=N-OMe)-CH ₂]-Ph
3-1294	Me	2	H	3-[CH ₃ C(=N-OMe)-CH ₂]-Ph
3-1295	Me	2	H	4-[CH ₃ C(=N-OMe)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1296	Me	2	H	3-[CH ₃ C(=N-OMe)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1297	Me	2	H	4-(Me ₂ NSO ₂)-Ph
3-1298	Me	2	H	4-[(MeO) ₂ CH]-Ph
3-1299	Me	2	H	3-[(MeO) ₂ CH]-Ph
3-1300	Me	2	H	4-[(MeO) ₂ CH-CH ₂]-Ph
3-1301	Me	2	H	3-[(MeO) ₂ CH-CH ₂]-Ph
3-1302	Me	2	H	4-[(MeO) ₂ CH-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1303	Me	2	H	3-[(MeO) ₂ CH-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1304	Me	2	H	4-[Me(MeO) ₂ C]-Ph
3-1305	Me	2	H	3-[Me(MeO) ₂ C]-Ph
3-1306	Me	2	H	4-[Me(MeO) ₂ C-CH ₂]-Ph
3-1307	Me	2	H	3-[Me(MeO) ₂ C-CH ₂]-Ph
3-1308	Me	2	H	4-[Me(MeO) ₂ C-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1309	Me	2	H	3-[Me(MeO) ₂ C-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1310	Me	2	H	4-[(EtO) ₂ CH]-Ph
3-1311	Me	2	H	3-[(EtO) ₂ CH]-Ph
3-1312	Me	2	H	4-[(EtO) ₂ CH-CH ₂]-Ph
3-1313	Me	2	H	3-[(EtO) ₂ CH-CH ₂]-Ph
3-1314	Me	2	H	4-[(EtO) ₂ CH-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1315	Me	2	H	3-[(EtO) ₂ CH-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1316	Me	2	H	4-[Me(EtO) ₂ C]-Ph

3-1317	Me	2	H	3-[Me(EtO) ₂ C]-Ph
3-1318	Me	2	H	4-[Me(EtO) ₂ C-CH ₂]-Ph
3-1319	Me	2	H	3-[Me(EtO) ₂ C-CH ₂]-Ph
3-1320	Me	2	H	4-[Me(EtO) ₂ C-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1321	Me	2	H	3-[Me(EtO) ₂ C-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1322	Me	2	H	4-(2-Dioxo)-Ph
3-1323	Me	2	H	3-(2-Dioxo)-Ph
3-1324	Me	2	H	4-[(2-Dioxo)-CH ₂]-Ph
3-1325	Me	2	H	3-[(2-Dioxo)-CH ₂]-Ph
3-1326	Me	2	H	4-[(2-Dioxo)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1327	Me	2	H	3-[(2-Dioxo)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1328	Me	2	H	4-[2-Me-(2-Dioxo)]-Ph
3-1329	Me	2	H	3-[2-Me-(2-Dioxo)]-Ph
3-1330	Me	2	H	4-[2-Me-(2-Dioxo)-CH ₂]-Ph
3-1331	Me	2	H	3-[2-Me-(2-Dioxo)-CH ₂]-Ph
3-1332	Me	2	H	4-[2-Me-(2-Dioxo)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1333	Me	2	H	3-[2-Me-(2-Dioxo)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1334	Me	2	H	4-(2-Dioxa)-Ph
3-1335	Me	2	H	3-(2-Dioxa)-Ph
3-1336	Me	2	H	4-[(2-Dioxa)-CH ₂]-Ph
3-1337	Me	2	H	3-[(2-Dioxa)-CH ₂]-Ph
3-1338	Me	2	H	4-[(2-Dioxa)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1339	Me	2	H	3-[(2-Dioxa)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1340	Me	2	H	4-[2-Me-(2-Dioxa)]-Ph
3-1341	Me	2	H	3-[2-Me-(2-Dioxa)]-Ph
3-1342	Me	2	H	4-[2-Me-(2-Dioxa)-CH ₂]-Ph
3-1343	Me	2	H	3-[2-Me-(2-Dioxa)-CH ₂]-Ph
3-1344	Me	2	H	4-[2-Me-(2-Dioxa)-(CH ₂) ₂]-Ph

3-1345	Me	2	H	3-[2-Me-(2-Dioxa)-(CH ₂) ₂]-Ph
3-1346	Me	2	H	2-Me-1-oxo-5-Indn
3-1347	Me	2	H	6-BzOxaz
3-1348	Me	2	H	4-(HO-N=)-7-Chr
3-1349	Me	2	H	3-Me-6-Bzllox
3-1350	Me	2	H	2-Me-6-BzOxaz
3-1351	Me	2	H	2-Me-5-BzOxaz
3-1352	Me	2	H	2,3-dihydro-5-BzFur
3-1353	Me	2	H	6-Qui
3-1354	Me	2	H	6-Iqui
3-1355	Me	2	H	3-(HO-N=)-2,3-dihydro-6-BzFur
3-1356	Me	2	H	2-Me-6-BzThaz
3-1357	Me	2	H	5-Ind
3-1358	Me	2	H	4-Ac-2-Thaz
3-1359	Me	2	H	5-Ac-2-Thi
3-1360	Me	2	H	5-Ac-2-Fur
3-1361	Me	2	H	5-Me ₂ NCO-2-Py
3-1362	Me	2	H	5-(Me ₂ NCO-CH ₂)-2-Py
3-1363	Me	2	H	5-[Me ₂ NCO-(CH ₂) ₂]-2-Py
3-1364	Me	2	H	4-Me ₂ NCO-2-Thaz
3-1365	Me	2	H	5-Me ₂ NCO-2-Thaz
3-1366	Me	2	H	4-(Me ₂ NCO-CH ₂)-2-Thaz
3-1367	Me	2	H	5-(Me ₂ NCO-CH ₂)-2-Thaz
3-1368	Me	2	H	2-Thazn
3-1369	Me	2	H	2-Oxazn

上記例示化合物表1乃至表3において好適な化合物は、例示化合物番号1-7、1-16、1-17、1-20、1-21、1-22、1-23、1-27、1-28、1-29、1-36、

1-39、1-40、1-44、1-68、1-95、1-96、1-97、1-99、1-100、1-101、1-102、1-105、1-109、1-112、1-115、1-118、1-123、1-133、1-139、1-140、1-141、1-143、1-144、1-146、1-149、1-152、1-155、1-156、1-157、1-164、1-173、1-181、1-182、1-183、1-190、1-229、2-33、2-102、3-22、3-30、3-86、3-87、3-88、3-89、3-97、3-98、3-99、3-100、3-104、3-105、3-106、3-107、3-110、3-111、3-112、3-116、3-117、3-123、3-124、3-125、3-127、3-131、3-132、3-136、3-138、3-139、3-140、3-142、3-143、3-161、3-182、3-429、3-430、3-431、3-432、3-876、3-886、3-894、3-912、3-918、3-924、3-925、3-927、3-934、3-940、3-946、3-952、3-970、3-979、3-1003、3-1004、3-1005、3-1007、3-1018、3-1019、3-1023、3-1030、3-1031、3-1032、3-1034、3-1035、3-1037、3-1043、3-1082、3-1098、3-1099、3-1100、3-1101、3-1102、3-1103、3-1104、3-1105、3-1107、3-1108、3-1109、3-1110、3-1111、3-1112、3-1113、3-1116、3-1117、3-1118及び3-1120の化合物であり、

更に好適な化合物は、例示化合物番号1-17、1-21、1-22、1-28、1-29、1-68、1-99、1-101、1-102、1-105、1-109、1-112、1-115、1-123、1-143、1-144、1-146、1-152、1-155、1-157、1-164、1-229、3-30、3-86、3-87、3-88、3-99、3-100、3-104、3-106、3-107、3-111、3-116、3-124、3-127、3-136、3-142、3-143、3-161、3-182、3-429、3-430、3-876、3-924、3-925、3-927、3-934、3-940、3-952、3-970、3-979、3-1003、3-1004、3-1005、3-1007、3-1018、3-1019、3-1031、3-1034、3-1035、3-1037、3-1043、3-1082、3-1098、3-1099、3-1100、3-1101、3-1102、3-1104、3-1110、3-1111、3-1113、3-1116及び3-1117の化合物である。

[0053] これらのうち、特に好適な化合物は、

・3-アミノ-4-[(3S)-3-(メキシメチル)ピペリジン-1-イル]チエノ[2, 3-b

-]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-21)、
- ・3-アミノ-4-[(3S)-3-(メキシメチル)ピペリジン-1-イル]-6-メチルチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-68)、
 - ・3-アミノ-4-{3-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)プロピル]ピペリジン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-101)、
 - ・3-アミノ-4-[(3S)-[(2-メキシエトキシ)メチル]ピペリジン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩(例示化合物番号1-112)、
 - ・3-アミノ-4-[(3S)-3-[(3-メキシプロポキシ)メチル]ピペリジン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-115)、
 - ・3-アミノ-4-(3-{[2-(ジメチルアミノ)-2-オキシエトキシ]メチル}ピペリジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-155)、
 - ・3-アミノ-4-(3-{3-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキシエトキシ]プロピル}ピペリジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-157)、
 - ・4-[4-(4-アセチルフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-3-アミノチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-99)、
 - ・3-アミノ-4-[4-(4-プロピオニルフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-100)、
 - ・3-アミノ-4-{4-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-104)、
 - ・3-アミノ-4-(4-{4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]フェニル}-1, 4-ジアゼパン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-107)、
 - ・4-[4-(5-アセチルピリジン-2-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-3-アミノチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-142)、
 - ・3-アミノ-4-(4-{4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]フェニル}-1, 4-ジアゼパン-1-イル)-6-メチルチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合

物番号3-182)、

・3-アミノ-4-{4-[4-(2-メトキシエチル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-876)、

・3-アミノ-4-(4-{4-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキシエチル]フェニル}-1, 4-ジアゼパン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-925)、

・3-アミノ-4-(4-{4-[3-(ジメチルアミノ)-3-オキシプロピル]フェニル}-1, 4-ジアゼパン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-927)、

・3-アミノ-4-{4-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-940)、

・3-アミノ-4-{4-[4-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、

・3-アミノ-4-(4-{4-[2-(ジメチルアミノ)エチル]フェニル}-1, 4-ジアゼパン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-979)、

・3-アミノ-4-{4-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-1003)、

・3-アミノ-4-{4-[3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-1004)、

・3-アミノ-4-{4-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-1005)、

・3-アミノ-4-{4-[4-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-1007)、

・3-アミノ-4-{4-[4-(2-オキシプロピル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-1019)、

・3-アミノ-4-(4-{4-[(1E)-N-ヒドロキシエタンイミドイル]フェニル}-1, 4

ージアゼパンー1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-1037)、

・3-アミノ-4-(4-{4-[(2-メチル-1, 3-ジオキソラン-2-イル)メチル]フェニル}-1, 4-ジアゼパン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-1082)、

・3-アミノ-4-[4-(2-メチル-1-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-1098)、

・3-アミノ-4-[4-(1, 3-ベンゾキサゾール-6-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-1099)、

・3-アミノ-4-{4-[(4E)-4-(ヒドロキシイミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-1100)、

・4-[4-(4-アセチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-3-アミノチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-1110)、

・4-[4-(5-アセチルチオフェン-2-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-3-アミノチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-1111)、
及び

・3-アミノ-4-(4-{4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-1, 3-チアゾール-2-イル}-1, 4-ジアゼパン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-1116)

である。

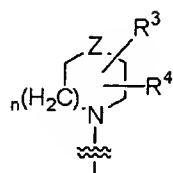
[発明の実施の形態]

本発明の一般式(I)を有する化合物は、以下に記載する方法によって製造することができる。

<A法>

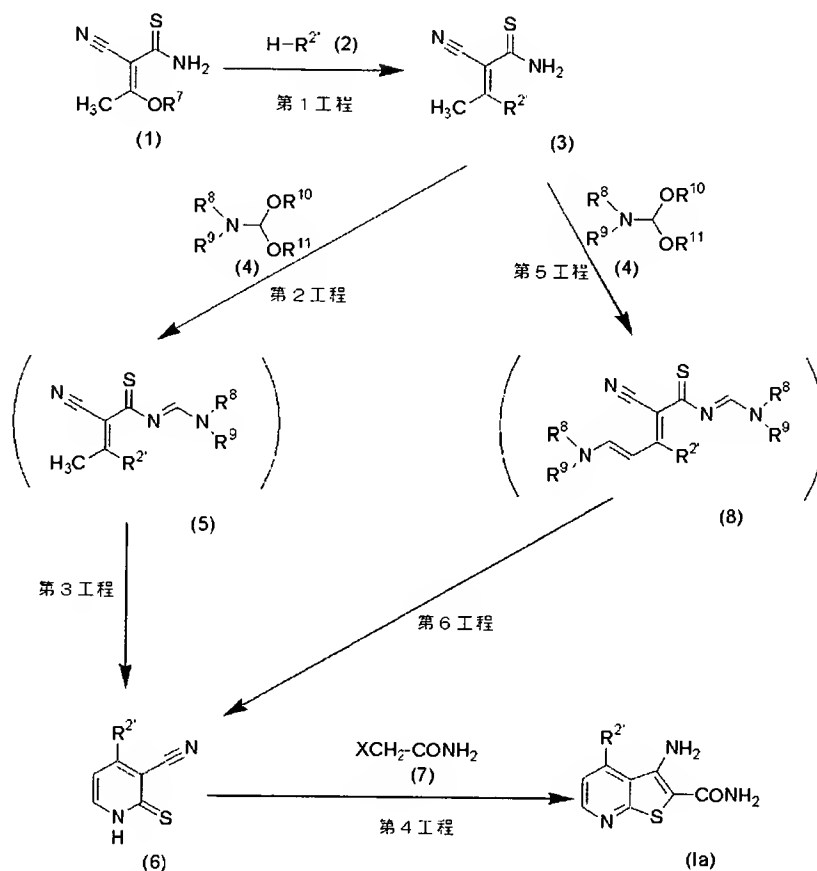
一般式(I)において、 R^1 が水素原子であり、 R^2 が R^aNH- 、 $R^a(R^b)N-$ 又は

[0054] [化8]

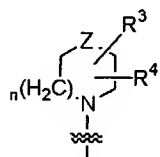


[0055] を有する基である化合物は、A法に従って製造することができる。

[0056] [化9]

[0057] [式中、 $R^{2'}$ は、 R^2 の定義における R^aNH- 、 $R^a(R^b)N-$ 又は

[0058] [化10]



[0059] を有する基を示し、

R^7 は、メチル又はエチルを示し、

R^8 及び R^9 は、それぞれ、 $C_1 - C_6$ アルキル基(好適には、メチル、エチル又はイソプロピル、特に好適には、メチル)又はそれらが結合している窒素原子を含めて硫黄原子、酸素原子及び／若しくは窒素原子を1乃至2個含む4乃至7員ヘテロシクリル基(好適には、ピロリジニル、ピペリジル、モルホリニル)を示し、

R^{10} 及び R^{11} は、それぞれ、 $C_1 - C_6$ アルキル基(好適には、メチル、エチル又はイソプロピル、特に好適には、メチル)を示し、

Xは、ハロゲン原子(好適には、塩素原子又は臭素原子、特に好適には、塩素原子)を示す。]

第1工程は、化合物(1)とアミン化合物(2)とを、不活性溶媒中で反応させ、化合物(3)を製造する工程であり、J. Org. Chem, (1962) 27, 2433-2439に記載された方法に準じて実施することができる。

[0060] 使用される不活性溶媒は、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール又はブタノールのようなアルコール類;ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン又は1, 2-ジメトキシエタンのようなエーテル類;N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン又はヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類;或いは、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、o-ジクロロベンゼン、m-ジクロロベンゼン、フルオロベンゼン、トリクロロメチルベンゼン又はトリフルオロメチルベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類であり得、好適には、メタノール、エタノール又はN, N-ジメチルホルムアミドである。

[0061] 反応温度は、原料化合物又は使用される溶媒によって変化するが、通常、0℃乃至反応混合物の還流温度であり、好適には、室温乃至反応混合物の還流温度である。

[0062] 反応時間は、原料化合物、使用される溶媒又は反応温度によって異なるが、通常、30分間乃至96時間であり、好適には、30分間乃至24時間である。

[0063] 反応終了後、反応液を濾過して得られる析出物、又は溶媒を留去して得られる残

留物を、特に精製することなく、次の工程(第2工程)で使用する事ができる。また、不活性溶媒としてアミド類を用いた場合には、反応溶液をそのまま次の工程で使用する事ができる。

第2工程は、化合物(3)とN, N-ジアルキルホルムアミド ジアルキルアセタール(4)とを不活性溶媒中で反応させ、アミジン誘導体(5)を製造する工程である。

[0064] 使用される不活性溶媒は、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール又はブタノールのようなアルコール類;ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン又は1, 2-ジメトキシエタンのようなエーテル類;N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン又はヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類;或いは、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、o-ジクロロベンゼン、m-ジクロロベンゼン、フルオロベンゼン、トリクロロメチルベンゼン又はトリフルオロメチルベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類であり得、好適には、エタノール又はN, N-ジメチルホルムアミドである。

[0065] 反応に用いられるN, N-ジアルキルホルムアミド ジアルキルアセタール(4)の量は、好適には、1当量の化合物(3)に対して、1乃至2当量である。

[0066] 反応温度は、原料化合物又は使用される溶媒によって変化するが、通常、0℃乃至反応混合物の還流温度であり、好適には、室温である。

[0067] 反応時間は、原料化合物、使用される溶媒又は反応温度によって異なるが、通常、30分間乃至96時間であり、好適には、30分間乃至24時間である。

[0068] 反応終了後、反応液を濾過して得られる析出物、又は溶媒を留去して得られる残留物を、特に精製することなく、次の工程(第3工程)で使用する事ができる。また、不活性溶媒としてアミド類を用いた場合には、反応溶液をそのまま次の工程で使用する事ができる。

第3工程は、不活性溶媒中でアミジン誘導体(5)を処理することによりチオピリドン誘導体(6)を製造する工程である。

[0069] 使用される不活性溶媒は、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロ

パノール又はブタノールのようなアルコール類;ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン又は1, 2-ジメトキシエタンのようなエーテル類;N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン又はヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類;或いは、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、o-ジクロロベンゼン、m-ジクロロベンゼン、フルオロベンゼン、トリクロロメチルベンゼン又はトリフルオロメチルベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類であり得、好適には、エタノール又はN, N-ジメチルホルムアミドであり、特に好適には、N, N-ジメチルホルムアミドである。

[0070] 反応温度は、原料化合物又は使用される溶媒によって変化するが、通常、室温乃至反応混合物の還流温度であり、好適には、50℃乃至120℃である。

[0071] 反応時間は、原料化合物、使用される溶媒又は反応温度によって異なるが、通常、10分間乃至6時間であり、好適には、10分間乃至2時間である。

[0072] 反応終了後、必要により、目的化合物は常法(抽出、カラムクロマトグラフィー、濾過及び濃縮)に従って、反応混合物から採取される。また、不活性溶媒としてアミド類を用いた場合には、反応溶液をそのまま次の工程(第4工程)で使用する事ができる。

第4工程は、チオピリドン誘導体(6)と α -ハロアセトアミド(7)とを不活性溶媒中、塩基の存在下で反応させ、チエノピリジン誘導体(Ia)を製造する工程である。

[0073] 使用される不活性溶媒は、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール又はブタノールのようなアルコール類;或いは、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン又はヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類であり得、好適には、エタノール又はN, N-ジメチルホルムアミドである。

[0074] 使用される塩基は、例えば、トリエチルアミン又は1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン(DBU)のような有機塩基類;ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類;水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類;或いは、アルカリ金属水酸化物の水溶液であり得、好適には、1, 8-ジアザビシ

クロ[5. 4. 0]ー7ーウンデセン(DBU)、ナトリウムエトキシド又は水酸化ナトリウム水溶液である。

[0075] 反応温度は、原料化合物、使用される溶媒又は塩基によって変化するが、通常、0℃乃至反応混合物の還流温度であり、好適には、室温乃至反応混合物の還流温度である。

[0076] 反応時間は、原料化合物、使用される溶媒、塩基又は反応温度によって異なるが、通常、10分間乃至6時間であり、好適には、30分間乃至2時間である。

[0077] 反応終了後、必要により、目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。

[0078] 例えば、反応混合物に水を加えて析出する目的化合物を濾過する；又は、反応混合物を適宜中和し、また、不溶物が存在する場合にはろ過により除去した後、水を加え、酢酸エチル又はトルエンのような水に混和しない有機溶剤で抽出し、水等で洗浄し、抽出液を無水硫酸マグネシウム等で乾燥した後、溶剤を留去することによって得られる。

[0079] 得られた化合物は必要ならば、常法、例えばシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離、精製することができる。

第5工程は、化合物(3)とN, Nージアルキルホルムアミド ジアルキルアセタール(4)とを不活性溶媒中で反応させ、アミジン誘導体(8)を製造する工程である。

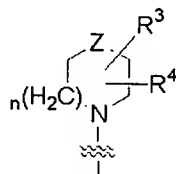
[0080] 使用される不活性溶媒は、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、2ープロパノール又はブタノールのようなアルコール類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン又は1, 2ージメトキシエタンのようなエーテル類；N, Nージメチルホルムアミド、N, Nージメチルアセトアミド、Nーメチルー2ーピロリドン、Nーメチルピロリジノン又はヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；或いは、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、oージクロロベンゼン、mージクロロベンゼン、フルオロベンゼン、トリクロロメチルベンゼン又はトリフルオロメチルベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類であり得、好適には、芳香族炭化水素類であり、特に好適には、トルエンである。

- [0081] 反応に用いられるN, N-ジアルキルホルムアミド ジアルキルアセタール(4)の量は、好適には、1当量の化合物(3)に対して、2乃至3当量である。
- [0082] 反応温度は、原料化合物又は使用される溶媒によって変化するが、通常、0℃乃至反応混合物の還流温度であり、好適には、室温乃至反応混合物の還流温度である。
- [0083] 反応時間は、原料化合物、使用される溶媒又は反応温度によって異なるが、通常、3分間乃至6時間であり、好適には、3分間乃至2時間である。
- [0084] 反応終了後、溶媒を減圧下で留去して得られる残留物を、特に精製することなく、次の工程(第6工程)で使用する事ができる。
- 第6工程は、アミジン誘導体(8)をアルカリ性水溶液で処理することによりチオピリドン誘導体(6)を製造する工程である。
- [0085] 使用されるアルカリ性水溶液は、例えば、アルカリ金属水酸化物(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウム)の水溶液であり得、好適には、水酸化ナトリウム水溶液である。
- [0086] 反応温度は、原料化合物又は使用される溶媒によって変化するが、通常、室温乃至反応混合物の還流温度であり、好適には、反応混合物の還流温度である。
- [0087] 反応時間は、原料化合物、使用される溶媒又は反応温度によって異なるが、通常、10分間乃至2時間であり、好適には、30分間乃至1時間である。
- [0088] 反応終了後、必要により、目的化合物は常法(抽出、カラムクロマトグラフィー、濾過及び濃縮)に従って、反応混合物から採取される。

<B法>

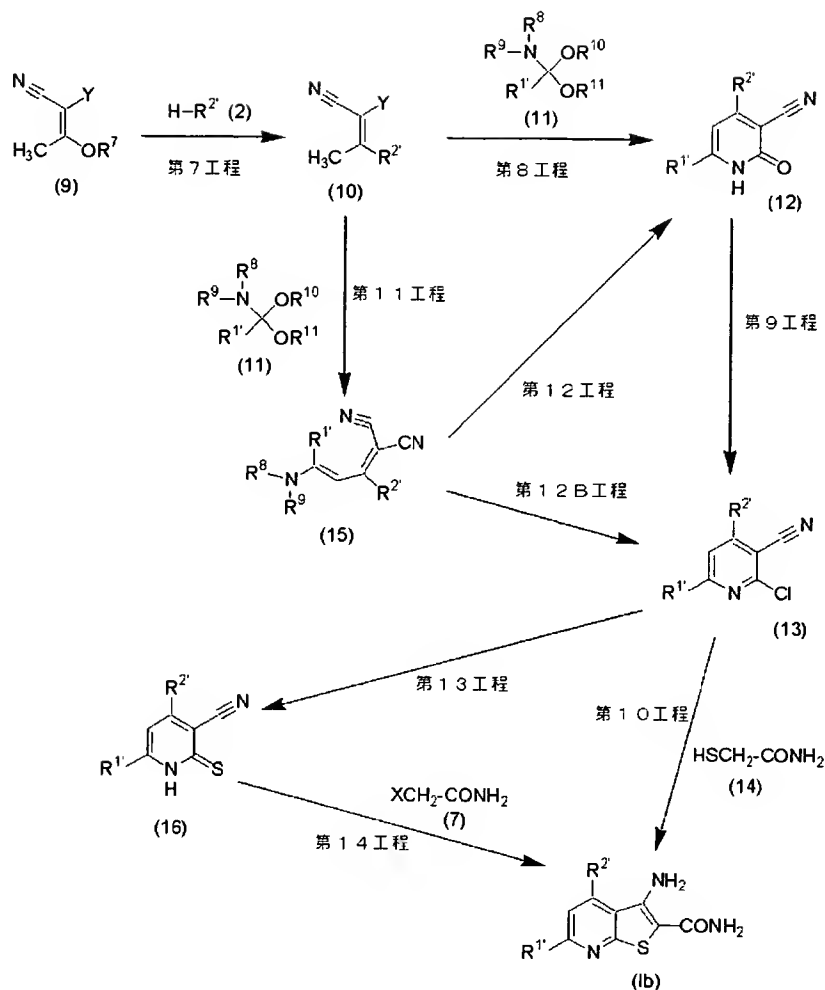
一般式(I)において、 R^1 が C_1-C_6 アルキル基であり、 R^2 が R^aNH- 、 $R^a(R^b)N-$ 又は

[0089] [化11]



[0090] を有する基である化合物は、B法に従って製造することができる。

[0091] [化12]



[0092] (式中、 $\text{R}^{2'}$ 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及びXは、前記と同意義を示し、 $\text{R}^{1'}$ は、 R^1 の定義における C_1-C_6 アルキル基を示し、Yは、 CONH_2 又はCNを示す。)

第7工程は、化合物(9)とアミン化合物(2)とを、不活性溶媒中で反応させ、化合物(10)を製造する工程であり、第1工程に記載された方法と同様の方法で実施される。

第8工程は、Yが CONH_2 である化合物(10)と(N, N-ジアルキル)アルキルアミドジアルキルアセタール(11)とを不活性溶媒中で反応させ、ピリドン誘導体(12)を製造する工程であり、Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.) 25, (1991), 623-628に記載された方法に準じて実施することができる。

[0093] 使用される不活性溶媒は、例えば、ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族

炭化水素類;或いは、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン又はヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類であり得、好適には、アミド類であり、特に好適には、N, N-ジメチルホルムアミドである。

[0094] 反応温度は、原料化合物又は使用される溶媒によって変化するが、通常、室温乃至反応混合物の還流温度であり、好適には、50℃乃至反応混合物の還流温度である。

[0095] 反応時間は、原料化合物、使用される溶媒又は反応温度によって異なるが、通常、1時間乃至24時間であり、好適には、1時間乃至5時間である。

[0096] 反応終了後、必要により、目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。

[0097] 例えば、反応混合物を適宜中和し、また、不溶物が存在する場合にはろ過により除去した後、水を加え、酢酸エチル又はトルエンのような水に混和しない有機溶剤で抽出し、水等で洗浄し、抽出液を無水硫酸マグネシウム等で乾燥した後、溶剤を留去することによって得られる。

[0098] 得られた化合物は必要ならば、常法、例えばシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離、精製することができる。

第9工程は、ピリドン誘導体(12)を、塩基の存在下、ハロゲン化剤を用いてハロゲン化することにより、クロロピリジン誘導体(13)を製造する工程である。

[0099] 不活性溶媒中で反応をおこなう場合、溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類;或いは、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン又は1, 2-ジメトキシエタンのようなエーテル類が用いられ、好適には、トルエン又はジオキサンが用いられる。

[0100] 使用される塩基は、例えば、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)又は1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン(DBU)のような有機アミン類であり得、特に好

適には、N, N-ジメチルアニリンである。

- [0101] 使用されるハロゲン化剤は、例えば、三塩化リン、五塩化リン又はオキシ塩化リンのような塩化リン類;或いは、塩化チオニルであり得、好適には、五塩化リン、オキシ塩化リン又は塩化チオニルである。
- [0102] 反応温度は、原料化合物、溶媒、塩基又はハロゲン化剤によって変化するが、通常、室温乃至反応混合物の還流温度であり、好適には、50℃乃至反応混合物の還流温度である。
- [0103] 反応時間は、原料化合物、溶媒、塩基、ハロゲン化剤又は反応温度によって異なるが、通常、1時間乃至24時間であり、好適には、1時間乃至8時間である。
- [0104] 反応終了後、必要により、目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。
- [0105] 例えば、反応混合物を適宜中和し、また、不溶物が存在する場合にはろ過により除去した後、水を加え、酢酸エチル又はトルエンのような水に混和しない有機溶剤で抽出し、水等で洗浄し、抽出液を無水硫酸マグネシウム等で乾燥した後、溶剤を留去することによって得られる。
- [0106] 得られた化合物は必要ならば、常法、例えばシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離、精製することができる。
- 第10工程は、クロロピリジン誘導体(13)と2-メルカプトアセトアミド(14)とを、不活性溶媒中、塩基の存在下で反応させて、チエノピリジン誘導体(Ib)を製造する工程である。
- [0107] 使用される不活性溶媒は、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール又はブタノールのようなアルコール類;ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン又は1, 2-ジメトキシエタンのようなエーテル類;或いは、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン又はヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類であり得、好適には、アルコール類又はアミド類であり、更に好適には、エタノール又はN, N-ジメチルホルムアミドである。

- [0108] 使用される塩基は、例えば、ナトリウムメキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド又はリチウムメキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；或いは、アルカリ金属水酸化物類の水溶液であり得、好適には、ナトリウムエトキシド又は水酸化ナトリウム水溶液である。
- [0109] 反応温度は、原料化合物、使用される溶媒又は塩基によって変化するが、通常、室温乃至反応混合物の還流温度である。
- [0110] 反応時間は、原料化合物、使用される溶媒、塩基又は反応温度によって異なるが、通常、1時間乃至24時間であり、好適には、1時間乃至2時間である。
- [0111] 反応終了後、必要により、目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。
- [0112] 例えば、反応混合物を適宜中和し、また、不溶物が存在する場合にはろ過により除去した後、水を加え、酢酸エチル又はトルエンのような水に混和しない有機溶剤で抽出し、水等で洗浄し、抽出液を無水硫酸マグネシウム等で乾燥した後、溶剤を留去することによって得られる。
- [0113] 得られた化合物は必要ならば、常法、例えばシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離、精製することができる。
- [0114] なお、2-メルカプトアセトアミド(14)は2-(アセチルチオ)アセトアミドを使用して反応系内で発生させることもできる。
- 第11工程は、YがCNである化合物(10)と(N, N-ジアルキル)アルキルアミド ジアルキルアセタール(11)とを不活性溶媒中で反応させ、エナミン誘導体(15)を製造する工程である。
- [0115] 使用される不活性溶媒は、例えば、メタノール又はエタノールのようなアルコール類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；或いは、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン又はヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類であり得、好適には、アルコール類又は芳香族炭化水素類であり、特に好適には、エタノール、トルエン又はキシレンである。

- [0116] 反応温度は、原料化合物又は使用される溶媒によって変化するが、通常、室温乃至反応混合物の還流温度であり、好適には、100℃乃至反応混合物の還流温度である。
- [0117] 反応時間は、原料化合物、使用される溶媒又は反応温度によって異なるが、通常、1時間乃至24時間であり、好適には、1時間乃至8時間である。
- [0118] 反応終了後、必要により、目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。
- [0119] 例えば、反応混合物を適宜中和し、また、不溶物が存在する場合にはろ過により除去した後、水を加え、酢酸エチル又はトルエンのような水に混和しない有機溶剤で抽出し、水等で洗浄し、抽出液を無水硫酸マグネシウム等で乾燥した後、溶剤を留去することによって得られる。
- [0120] 得られた化合物は必要ならば、常法、例えばシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離、精製することができる。
- 第12工程は、エナミン誘導体(15)を酸で処理して、ピリドン誘導体(12)を製造する工程である。
- [0121] 使用される酸は、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸又はポリリン酸などの有機酸類；或いは塩酸のような無機酸類であり得、好適には、酢酸又はポリリン酸である。
- [0122] 反応を不活性溶媒中でおこなう場合、溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン又はヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；メタノール又はエタノールのようなアルコール類；或いは、水又は水と上記溶媒との混合溶媒であり得、特に好適には、水である。
- [0123] 反応温度は、原料化合物又は使用される酸によって変化するが、通常、室温乃至反応混合物の還流温度であり、好適には、50℃乃至反応混合物の還流温度である。
- [0124] 反応時間は、原料化合物、使用される酸又は反応温度によって異なるが、通常、1時間乃至24時間であり、好適には、1時間乃至8時間である。

第12B工程は、エナミン誘導体(15)にハロゲン化剤を反応させて、クロロピリジン

誘導体(13)を製造する工程である。

- [0125] 不活性溶媒中で反応を行う場合、溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン又は1, 2-ジメトキシエタンのようなエーテル類；或いはメタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール又はブタノールのようなアルコール類が用いられ、好適には、メタノール又はエタノールが用いられる。
- [0126] 使用されるハロゲン化剤は、例えば、三塩化リン、五塩化リン又はオキシ塩化リンのような塩化リン類；塩化チオニルのような塩化スルホン類；塩化トリメチルシラン、塩化t-ブチルジメチルシランのようなクロロシラン類；塩化オキサリルのような酸クロリド類；或いは塩酸又は臭化水素酸のような無機酸類であり得、好適には塩化チオニル、塩化トリメチルシラン又は塩化オキサリルである。
- [0127] ただし、臭化水素酸を用いた場合には、プロモピリジン誘導体を得られる。
- [0128] 反応温度は、原料化合物、溶媒又はハロゲン化剤によって変化するが、通常、0℃乃至反応混合物の還流温度であり、好適には室温乃至反応混合物の還流温度である。
- [0129] 反応時間は、原料化合物、溶媒又はハロゲン化剤によって異なるが、通常、10分間乃至24時間であり、好適には30分間乃至2時間である。
- [0130] 反応終了後、必要により、目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。
- [0131] 例えば、反応混合物を適宜中和し、また、不溶物が存在する場合にはろ過により除去した後、水を加え、酢酸エチル又はトルエンのような水に混和しない有機溶媒で抽出し、水等で洗浄し、抽出液を無水硫酸マグネシウム等で乾燥した後、溶剤を除去することによって得られる。
- [0132] 得られた化合物は必要ならば、常法、例えばシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離、精製することができる。

第13工程は、クロロピリジン誘導体(13)とチオ尿素又はナトリウムスルフィド(好適には、チオ尿素)を不活性溶媒中で反応させて、チオピリドン誘導体(16)を製造する工程である。

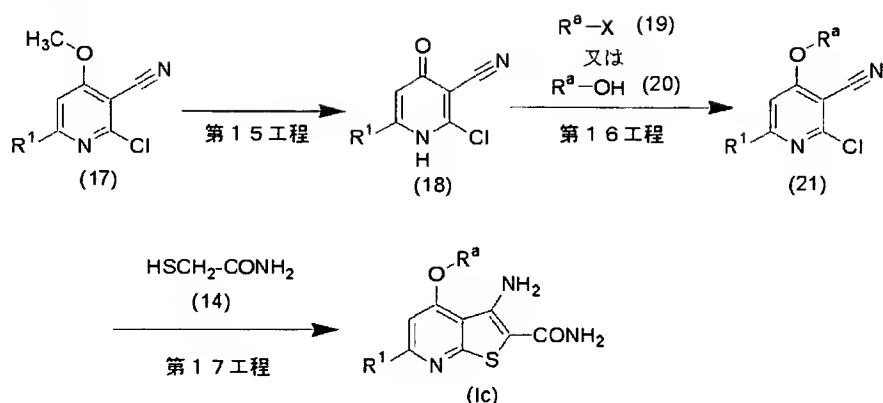
- [0133] 使用される不活性溶媒は、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール又はブタノールのようなアルコール類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン又は1, 2-ジメトキシエタンのようなエーテル類；或いは上記溶媒の混合物であり得、好適には、アルコール類、芳香族炭化水素類又はアルコール類と芳香族炭化水素類の混合物であり、更に好適には、エタノール、トルエン又はエタノールとトルエンの混合物である。
- [0134] 反応温度は、原料化合物又は使用される溶媒によって変化するが、通常、室温乃至反応混合物の還流温度であり、好適には、50℃乃至反応混合物の還流温度である。
- [0135] 反応時間は、原料化合物、使用される溶媒又は反応温度によって異なるが、通常、1時間乃至48時間であり、好適には、1時間乃至24時間である。
- [0136] 反応終了後、必要により、目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。
- [0137] 例えば、反応混合物を適宜中和し、また、不溶物が存在する場合にはろ過により除去した後、水を加え、酢酸エチル又はトルエンのような水に混和しない有機溶剤で抽出し、水等で洗浄し、抽出液を無水硫酸マグネシウム等で乾燥した後、溶剤を留去することによって得られる。
- [0138] 得られた化合物は必要ならば、常法、例えばシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離、精製することができる。

第14工程は、チオピリドン誘導体(16)と α -ハロアセトアミド(7)とを不活性溶媒中、塩基の存在下で反応させ、チエノピリジン誘導体(Ib)を製造する工程であり、第4工程に記載された方法と同様の方法で実施される。

<C法>

一般式(I)において、 R^2 が R^1O- である化合物は、C法に従って製造することができる。

[0139] [化13]

[0140] (式中、 R^1 、 R^a 及びXは、前記と同意義を示す。)

第15工程は、メキシピリジン誘導体(17)に対して脱メチル化して、化合物(18)を製造する工程であり、例えば、酢酸溶媒中でメキシピリジン誘導体(17)と濃塩酸とを還流下で加熱することにより実施することができる。

第16工程は、(a)化合物(18)とハロゲン化合物(19)とを、不活性溶媒中、塩基の存在下で反応させて、又は(b)化合物(18)とアルコール誘導体(20)とを用いて光延反応を行って、4-アルコキシピリジン誘導体(21)を製造する工程である。

(a) ハロゲン化合物(19)を用いる方法(エーテル化反応)

使用される不活性溶媒は、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール又はブタノールのようなアルコール類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン又は1, 2-ジメトキシエタンのようなエーテル類；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン又はヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；或いは、ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；であり得、好適には、エーテル類又はアミド類であり、特に好適には、テトラヒドロフラン又はN, N-ジメチルアセトアミドである。

[0141] 使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム又は炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；ナトリウムメキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド又はリチウムメキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；或いは、水酸化ナトリウム、水酸

化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類又はアルカリ金属水素化物類であり、更に好適には、炭酸カリウム又は水素化ナトリウムである。

[0142] 反応温度は、原料化合物、使用される溶媒又は塩基によって変化するが、通常、0℃乃至反応混合物の還流温度であり、好適には、0℃乃至室温である。

[0143] 反応時間は、原料化合物、使用される溶媒、塩基又は反応温度によって異なるが、通常、1時間乃至48時間であり、好適には、1時間乃至24時間である。

(b) アルコール誘導体(20)を用いる方法(光延反応)

反応は、通常、不活性溶媒中でおこなわれ、使用される不活性溶媒は、例えば、ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；或いは、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン又は1, 2-ジメトキシエタンのようなエーテル類であり得、好適には、トルエン又はテトラヒドロフランである。

[0144] 光延反応に使用される試薬は、例えば、ジエチルアゾジカルボキシレート若しくはジイソプロピルアゾジカルボキシレートのようなジ(C₁ - C₆ アルキル)アゾジカルボキシレート類又は1, 1' - (アゾジカルボニル)ジピペリジンのようなアゾジカルボニル類等のアゾ化合物と、トリフェニルホスフィンのようなトリ(C₆ - C₁₀ アリール)ホスフィン類又はトリn-ブチルホスフィンのようなトリ(C₁ - C₆ アルキル)ホスフィン類等のホスフィン類の組合せであり、更に好適には、ジ(C₁ - C₆ アルキル)アゾジカルボキシレート類とトリ(C₆ - C₁₀ アリール)ホスフィン類の組合せであり、最も好適には、ジエチルアゾジカルボキシレートとトリフェニルホスフィンの組合せである。

[0145] 反応温度は、原料化合物、使用される溶媒又は試薬によって変化するが、通常、0℃乃至溶媒の還流温度であり、好適には、0℃乃至室温である。

[0146] 反応時間は、原料化合物、使用される溶媒、試薬又は反応温度によって異なるが、通常、1時間乃至48時間であり、好適には、1時間乃至24 反応終了後、必要により、目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。

[0147] 例えば、反応混合物を適宜中和し、また、不溶物が存在する場合にはろ過により除去した後、水を加え、酢酸エチル又はトルエンのような水に混和しない有機溶剤で抽出し、水等で洗浄し、抽出液を無水硫酸マグネシウム等で乾燥した後、溶剤を留去

することによって得られる。

[0148] 得られた化合物は必要ならば、常法、例えばシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離、精製することができる。

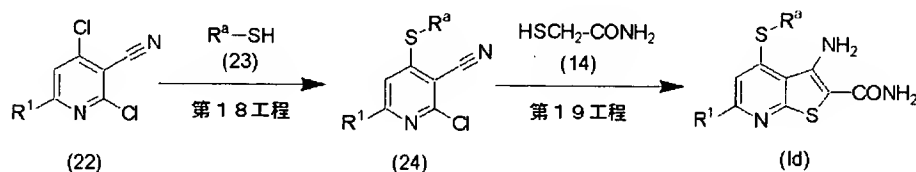
時間である。

第17工程は、4-アルコキシピリジン誘導体(21)と2-メルカプトアセトアミド(14)とを、不活性溶媒中、塩基の存在下で反応させて、チエノピリジン誘導体(Ic)を製造する工程であり、第10工程に記載された方法と同様の方法で実施される。

<D法>

一般式(I)において、 R^2 が R^aS- である化合物は、D法に従って製造することができる。

[0149] [化14]



[0150] (式中、 R^1 、 R^a 及びXは、前記と同意義を示す。)

第18工程は、ジクロロピリジン化合物(22)とチオール化合物(23)若しくはそのアルカリ金属塩(例えば、ナトリウム塩)とを、不活性溶媒中、塩基の存在下若しくは非存在下で反応させて、4-アルキルチオピリジン誘導体(24)を製造する工程である。

[0151] 使用される不活性溶媒は、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール又はブタノールのようなアルコール類;ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン又は1,2-ジメトキシエタンのようなエーテル類;N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン又はヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類;或いは、ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類;であり得、好適には、エーテル類又はアミド類であり、特に好適には、テトラヒドロフラン又はN,N-ジメチルアセトアミドである。

[0152] 使用される塩基は、例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類;ナトリウムメキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム

tert-ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類;或いは、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類であり得、好適には、水素化ナトリウム又は水酸化ナトリウムである。

[0153] 反応温度は、原料化合物、使用される溶媒又は塩基によって変化するが、通常、0℃乃至反応混合物の還流温度であり、好適には、0℃乃至室温である。

[0154] 反応時間は、原料化合物、使用される溶媒、塩基又は反応温度によって異なるが、通常、1時間乃至24時間であり、好適には、1時間乃至6時間である。

[0155] 反応終了後、必要により、目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。

[0156] 例えば、反応混合物を適宜中和し、また、不溶物が存在する場合にはろ過により除去した後、水を加え、酢酸エチル又はトルエンのような水に混和しない有機溶剤で抽出し、水等で洗浄し、抽出液を無水硫酸マグネシウム等で乾燥した後、溶剤を留去することによって得られる。

[0157] 得られた化合物は必要ならば、常法、例えばシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離、精製することができる。

[0158] 尚、本工程において、チオール化合物(23)に代えてアルコール誘導体(20)を用いることにより、化合物(24)に対応する4-アルコキシピリジン誘導体を製造することができる。

第19工程は、4-アルキルチオピリジン誘導体(24)と2-メルカプトアセトアミド(14)とを、不活性溶媒中、塩基の存在下で反応させて、チエノピリジン誘導体(Id)を製造する工程であり、第10工程に記載された方法と同様の方法で実施される。

本発明の一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩は、骨形成を促進する作用、骨吸収を抑制する作用及び/又は骨密度を改善する作用を有するので、医薬{特に、骨疾患[例えば、骨粗鬆症(例えば、閉経後骨粗鬆症、老人性骨粗鬆症又はステロイドや免疫抑制剤の使用による続発性骨粗鬆症)、関節リウマチに伴う骨減少症若しくは骨破壊、骨ペーজেット病、骨折、又は小人症に起因する骨形成不全]又は変形性関節症の予防若しくは治療のための医薬}として有用であり、哺乳動物(例えば、ヒト、ウマ、ウシ又はブタ、好適には、ヒト)若しくは鳥類(好適には、ニワ

トリ、更に好適には雌性ニワトリ)に投与することができる。その投与形態は、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤又はシロップ剤等による経口投与、或いは、注射剤又は座剤等による非経口投与であり得、そのための製剤は賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、安定剤、矯味矯臭剤、希釈剤などの添加剤を用いて周知の方法で製造される。

[0159] 賦形剤は、例えば、乳糖、白糖、ぶどう糖、マンニット若しくはソルビットのような糖誘導体、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 α -デンプン、デキストリン若しくはカルボキシメチルデンプンのような澱粉誘導体、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム若しくは内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体、アラビアゴム、デキストラン、又は、プルラン等の有機系賦形剤；或いは、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム若しくはメタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体、磷酸カルシウムのような磷酸塩、炭酸カルシウムのような炭酸塩、又は、硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤であり得る。

[0160] 滑沢剤は、例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム若しくはステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；タルク；コロイドシリカ；ビーガム若しくはゲイ蠟のようなワックス類；硼酸；アジピン酸；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウム；DL-ロイシン；脂肪酸ナトリウム塩；ラウリル硫酸ナトリウム若しくはラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸若しくは珪酸水和物のような珪酸類；又は、上記澱粉誘導体であり得る。

[0161] 結合剤は、例えば、ポリビニルピロリドン若しくはマクロゴール、或いは、前記賦形剤と同様の化合物であり得る。

[0162] 崩壊剤は、例えば、前記賦形剤と同様の化合物、又は、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム若しくは架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類であり得る。

[0163] 安定剤は、例えば、メチルパラベン若しくはプロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロブタノール、ベンジルアルコール若しくはフェニルエチルア

ルコールのようなアルコール類;塩化ベンザルコニウム;フェノール若しくはクレゾールのようなフェエノール類;チメロサール;デヒドロ酢酸;又は、ソルビン酸であり得る。

[0164] 矯味矯臭剤は、通常使用される甘味料、酸味料若しくは香料等であり得る。

本発明の一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩の使用量は症状、年齢、投与方法等によって異なるが、例えば経口投与の場合には、1日あたり、下限として0.001mg/kg(好ましくは0.01mg/kg)、上限として、100mg/kg(好ましくは10mg/kg)を1回または数回に分けて、症状に応じて投与することが望ましい。静脈内投与の場合には、成人に対して1日当たり、下限として0.0001mg/kg(好ましくは0.001mg/kg)、上限として、1mg/kg(好ましくは0.1mg/kg)を1回または数回に分けて、症状に応じて投与することが望ましい。

発明の効果

[0165] 本発明の一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩は、骨形成を促進する作用、骨吸収を抑制する作用及び／又は骨密度を改善する作用を有するので、医薬{特に、骨疾患[例えば、骨粗鬆症(例えば、閉経後骨粗鬆症、老人性骨粗鬆症又はステロイドや免疫抑制剤の使用による続発性骨粗鬆症)、関節リウマチに伴う骨減少症若しくは骨破壊、骨ペーজেット病、骨折、又は小人症に起因する骨形成不全]又は変形性関節症の予防若しくは治療のための医薬}として有用である。

発明を実施するための最良の形態

[0166] 以下に、実施例、製剤例及び試験例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

(実施例)

(実施例1) 3-アミノ-4-(ジメチルアミノ)チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号2-17)

Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.), 26, (1992), 870-874に記載された方法を参考にして以下の方法で製造した。

(1a) (2Z)-2-シアノ-3-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンチオアミド

シアノチオアセトアミド(1.00g, 10mmol)とN,N-ジメチルアセトアミド ジメチルアセタール(1.73g, 13mmol)をアセトニトリル(5mL)に溶解し室温で1時間攪拌し

た。析出した結晶を濾別し、さらに、アセトニトリルで結晶を洗浄し、1.05g(収率62%)の標記化合物を得た。

Mp 155-158 °C;

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 2.27 (3H, s), 3.03 (6H, s), 8.08 (1H, br), 8.83 (1H, br).

(1b) 4-(ジメチルアミノ)-2-チオキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

実施例1(1a)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-(ジメチルアミノ)ブター-2-エンチオアミド(1.05g, 6.2mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(2.22g, 18.6mmol)をトルエン(10mL)に溶解し加熱還流下に2時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮し得られた残留物を1N水酸化ナトリウム水溶液(10mL)に懸濁し30分加熱還流した。反応混合物を室温に冷却後、1N塩酸(15mL)を加えた。析出した固体を濾別し、水とエタノールで洗浄し、0.87g(収率78%)の標記化合物を得た。

Mp 246-250 °C;

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 3.12 (6H, s), 6.25 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.29-7.33 (1H, m), 12.40 (1H, br).

(1c) 3-アミノ-4-(ジメチルアミノ)チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例1(1b)で製造した4-(ジメチルアミノ)-2-チオキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル(0.87g)のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液に、8N水酸化ナトリウム水溶液(2mL)と2-クロロアセトアミド(0.54g, 5.8mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水(100mL)を加え、析出した結晶を濾別し、さらに、水とエタノールで洗浄し、0.79g(収率54%)の標記化合物を得た。

Mp 208-211 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3430, 3296, 3132, 1673, 1582, 1372, 979 cm^{-1} ;

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 2.80 (6H, s), 6.96 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 6.97 (2H, br), 7.04 (2H, br), 8.36 (1H, d, $J = 5.5$ Hz);

MS (FAB) m/z : 237 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $C_{10}H_{12}N_4SO$: C, 50.83; H, 5.12; N, 23.71; S, 13.57. Found: C, 50.70; H, 4.98; N, 23.53; S, 13.38.

[0167] (実施例2) 3-アミノ-4-(ジエチルアミノ)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号2-33)

(2a) (2Z)-2-シアノ-3-(ジエチルアミノ)ブタ-2-エンチオアミド

(2Z)-2-シアノ-3-エトキシブタ-2-エンチオアミド(J. Org. Chem., (1962), 27, 2433-2439) (406mg, 2.38mmol)とジエチルアミン(0.36mL, 3.53mmol)をエタノール(5mL)に懸濁し、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=2:1)で精製し、標記化合物(237mg, 収率50%)を得た。

1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.32 (6H, t, $J = 7.04$ Hz), 2.71 (3H, s), 3.65 (4H, q, $J = 7.05$ Hz), 6.69 (2H, br s).

(2b) 4-(ジエチルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

(2Z)-2-シアノ-3-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンチオアミドに代えて、実施例2(2a)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-(ジエチルアミノ)ブタ-2-エンチオアミドを用い、実施例1(1b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率54%。

1H NMR($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ 1.19 (6H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.21 (1H, s), 3.615 (4H, q, $J = 6.8$ Hz), 6.34 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.36 (1H, t, $J = 7.8$ Hz).

(2c) 3-アミノ-4-(ジエチルアミノ)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

4-(ジメチルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルに代えて、実施例2(2b)で製造した4-(ジエチルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用い、実施例1(1c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。収率65%。

Mp 127-129 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3426, 3304, 3143, 2974, 1672, 1647, 1581, 1504, 1376, 1345, 1262,

1158, 1050, 790, 616 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 0.98 (6H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.17 (4H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.09 (2H, s), 7.36 (1H, d, $J = 5.1$ Hz);

MS (FAB) m/z : 264.10 $[\text{M} + \text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$: C, 54.52; H, 6.10; N, 21.19; S, 12.13. Found: C, 54.18; H, 5.86; N, 21.34; S, 12.18.

[0168] (実施例3) 3-アミノ-4-(ジメチルアミノ)-6-メチルチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号2-102)

(3a) 4-(ジメチルアミノ)-6-メチル-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

2-クロロ-4-(ジメチルアミノ)-6-メチルニコチノニトリル(Pharm. Chem. J., (Engl. Transl.), 25, (1991), 623-628.) (1.46g, 7.5mmol)とチオウレア(0.74g, 9.7mmol)をトルエン(25mL)に懸濁し、加熱還流下4時間攪拌した。反応混合物にエタノール(40mL)を加え、さらに、30分間加熱還流した。室温で終夜放置して析出した固体を濾別し、エタノール、水、エタノールで順次洗浄し、標記化合物の粗生成物(0.64g)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 2.20 (3H, s), 3.18 (6H, s), 6.23 (1H, s), 12.41 (1H, br).

(3b) 3-アミノ-4-(ジメチルアミノ)-6-メチルチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例3(3a)で製造した4-(ジメチルアミノ)-6-メチル-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル(0.19g, 1.0mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(3mL)に溶解し、8N水酸化ナトリウム水溶液(0.5mL)と2-クロロアセトアミド(0.11g, 1.2mmol)を加えた。混合物を室温にて1時間攪拌後、水(50mL)を加えた。水層を酢酸エチル(3x50mL)で抽出し、抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(100%酢酸エチル)で精製し0.16gの標記化合物(収率62%)を得た。

Mp 167-170 $^{\circ}\text{C}$;

IR (KBr) ν_{max} 3442, 3327, 3170, 1647, 1580, 1368, 992 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 2.48 (3H, s), 2.78 (6H, s), 6.84 (1H, s), 6.93 (2H, br), 6.95 (2H, br);

MS (EI) m/z : 250 $[\text{M}]^+$, 218, 205, 190;

Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{SO} \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$: C, 50.95; H, 5.83; N, 21.60; S, 12.36. Found: C, 50.84; H, 5.94; N, 21.51; S, 12.19.

[0169] (実施例4) 4-(イソブチルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル(例示化合物番号3-3)

(4a) (2Z)-2-シアノ-3-(プロピルアミノ)ブター-2-エンチオアミド

(2Z)-2-シアノ-3-エトキシブター-2-エンチオアミド(J. Org. Chem., (1962), 27, 2433-2439) (0.34g, 2.0mmol)とプロピルアミン(0.15g, 2.5mmol)をエタノール(5mL)に懸濁し、室温にて15時間攪拌した。析出した固体を濾取し、さらに、エタノールで洗浄し、0.29gの標記化合物(収率79%)を得た。

Mp 149-151 $^{\circ}\text{C}$;

IR (KBr) ν_{max} 3400, 3287, 3187, 2190, 1612 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 0.97 (3H, t, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 1.55-1.64 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.35-3.40 (2H, m), 7.65 (1H, br), 8.45 (1H, br), 12.74 (1H, br);

MS (FAB) m/z : 184 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}$: C, 52.43; H, 7.15; N, 22.93; S, 17.49. Found: C, 52.59; H, 7.25; N, 22.83; S, 17.51.

(4b) 3-アミノ-4-(プロピルアミノ)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例4(4a)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-(プロピルアミノ)ブター-2-エンチオアミド(0.29g, 1.6mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(0.57g, 4.7mmol)をトルエン(3mL)に混合し、加熱還流下、2時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去して得られた残留物に1N水酸化ナトリウム水溶液(5mL)を加え、加熱還流下30分攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、エーテル(20mL)を加えて分液した。さらに、有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液(5mL)で抽出した。あわせた水層を1N塩酸で中和し、析出した固体を濾取し、さらに、水と少量のエタノールで

固体を洗浄し、2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン誘導体を主成分として含有する固体(0.17g)を得た。

- [0170] 得られた固体をN, N-ジメチルホルムアミド(3mL)に溶解し、8N水酸化ナトリウム水溶液(0.5mL)と2-クロロアセトアミド(0.10g, 1.1mmol)を加えた。混合物を室温にて1時間攪拌後、水(3mL)を加えた。析出した固体を濾取し、水とエタノールで洗浄し、106mgの標記化合物を得た。(2Z)-2-シアノ-3-(プロピルアミノ)ブター-2-エンチオアミドからの収率27%。

Mp 214-215 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3348, 3319, 3189, 1650, 1592, 1504, 1364 cm^{-1} ;

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 0.95 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.59-1.68 (2H, m), 3.16-3.21 (2H, m), 6.41 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.44 (1H, brt, J = 5.4 Hz), 6.81 (2H, br), 7.02 (2H, br), 8.05 (1H, d, J = 5.6 Hz);

MS (EI) m/z: 250 [M^+], 204;

Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} \cdot 1.1\text{H}_2\text{O}$: C, 48.91; H, 6.04; N, 20.74; S, 11.87. Found: C, 49.06; H, 5.92; N, 20.71; S, 11.90.

- [0171] (実施例5) 3-アミノ-4-(イソブチルアミノ)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号2-6)

(5a) (2Z)-2-シアノ-3-(イソブチルアミノ)ブター-2-エンチオアミド

(2Z)-2-シアノ-3-エトキシブター-2-エンチオアミド(J. Org. Chem., (1962), 27, 2433-2439)(340mg, 2.0mmol)とイソブチルアミン(183mg, 2.5mmol)をエタノール(3mL)に懸濁し、6時間室温にて攪拌した。析出した固体を濾取したのち、エタノールで洗浄し、378mgの標記化合物(96%)を得た。

Mp 165-167 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3373, 3291, 3198, 2190, 1608 cm^{-1} ;

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 0.97 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.82-1.92 (1H, m), 2.30 (3H, s), 3.25-3.28 (2H, m), 7.67 (1H, br), 8.48 (1H, br), 12.76 (1H, br);

MS (FAB) m/z: 198 [$\text{M}+\text{H}^+$];

Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}$: C, 54.79; H, 7.66; N, 21.30; S, 16.25. Found: C, 54.73;

H, 7.84; N, 21.24; S, 16.18.

(5b) 4-(イソブチルアミノ)-2-チオキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

実施例5(5a)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-(イソブチルアミノ)ブタ-2-エンチオアミド(360mg, 1.8mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(652mg, 5.5mmol)をトルエン(5mL)に混合し、加熱還流下、2時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去して得られた残留物に1N水酸化ナトリウム水溶液(5mL)を加え、加熱還流下30分間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、エーテル(50mL)と水(20mL)で分液した。得られた水層を1N塩酸(5mL)で中和し、析出した固体を濾取し、さらに、水と少量のエタノールで洗浄し、標記化合物を主成分として含む217mgの固体を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 0.87 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.78-1.88 (1H, m), 3.06-3.12 (2H, m), 6.33 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.41 (1H, br), 7.50 (1H, br), 12.35 (1H, br).

(5c) 3-アミノ-4-(イソブチルアミノ)チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例5(5b)で製造した4-(イソブチルアミノ)-2-チオキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルの粗生成物(215mg, 1.0mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)に溶解し、8N水酸化ナトリウム水溶液(0.3mL)と2-クロロアセトアミド(126mg, 1.3mmol)を加えた。混合物を室温にて1時間攪拌後、水(3mL)を加えた。析出した固体を濾取し、水とエタノールで洗浄し、109mgの標記化合物を得た。4-(イソブチルアミノ)-2-チオキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルからの収率23%。

Mp 117-119 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3399, 3352, 3250, 3121, 1676, 1595, 860 cm^{-1} ;

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 0.95 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.90-2.01 (1H, m), 3.04-3.08 (2H, m), 6.43 (1H, d, J = 5.5 Hz), 6.52 (1H, br), 6.83 (2H, br), 7.08 (2H, br), 8.07 (1H, d, J = 5.5 Hz);

MS (EI) m/z : 264 $[M]^+$, 204;

Anal. Calcd for $C_{12}H_{16}N_4OS \cdot 0.1H_2O$: C, 54.15; H, 6.14; N, 21.05; S, 12.05. Found: C, 54.11; H, 5.94; N, 21.06; S, 12.17.

[0172] (実施例6) 3-アミノ-4-(ネオペンチルアミノ)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号2-7)

(6a) (2Z)-2-シアノ-3-(ネオペンチルアミノ)ブター-2-エンチオアミド

プロピルアミンに代えてネオペンチルアミンを用い、実施例4(4a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率54%。

Mp 143-144 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3376, 3297, 3202, 2188, 1607 cm^{-1} ;

1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 0.99 (9H, s), 2.30 (3H, s), 3.23 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.67 (1H, br), 8.49 (1H, br), 12.78 (1H, br);

MS (FAB) m/z : 212 $[M+H]^+$;

Anal. Calcd for $C_{10}H_{17}N_3S$: C, 56.84; H, 8.11; N, 19.88; S, 15.17. Found: C, 56.59; H, 8.09; N, 19.76; S, 14.90.

(6b) 3-アミノ-4-(ネオペンチルアミノ)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

(2Z)-2-シアノ-3-(プロピルアミノ)ブター-2-エンチオアミドに代えて、実施例6(6a)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-(ネオペンチルアミノ)ブター-2-エンチオアミドを用いて、実施例4(4b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率16%。

Mp 238-240 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3318, 3190, 1653, 1587, 1105 cm^{-1} ;

1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 0.97 (9H, s), 3.08 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 6.46 (1H, brt, $J = 6.1$ Hz), 6.54 (1H, d, $J = 5.7$ Hz), 6.63 (2H, br), 7.14 (2H, br), 8.06 (1H, d, $J = 5.7$ Hz);

MS (FAB) m/z : 279 $[M+H]^+$;

Anal. Calcd for $C_{13}H_{18}N_4OS \cdot 1.2H_2O$: C, 52.05; H, 6.85; N, 18.68; S, 10.69. Found:

C, 52.31; H, 6.69; N, 18.68; S, 10.67.

[0173] (実施例7) 3-アミノ-4-(ベンジルアミノ)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号2-11)

(7a) (2Z)-3-(ベンジルアミノ)-2-シアノブタ-2-エンチオアミド

プロピルアミンに代えてベンジルアミンを用い、実施例4(4a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率97%。

Mp 157-159 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3355, 3287, 3193, 2193, 1627, 1608, 853, 739 cm^{-1} ;

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 2.34 (3H, s), 4.69 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 7.31-7.43 (5H, m), 7.74 (1H, br), 8.55 (1H, br), 13.02 (1H, br);

MS (FAB) m/z : 232 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}$: C, 62.31; H, 5.66; N, 18.17; S, 13.86. Found: C, 62.19; H, 5.88; N, 18.27; S, 13.66.

(7b) 4-(ベンジルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

(2Z)-2-シアノ-3-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンチオアミドに代えて、実施例7(7a)で製造した(2Z)-3-(ベンジルアミノ)-2-シアノブタ-2-エンチオアミド(0.41g)を用い、実施例1(1b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物の粗生成物(0.38g)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 4.54 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 6.19 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.24-7.44 (5H, m), 8.12 (1H, br), 12.45 (1H, br).

(7c) 3-アミノ-4-(ベンジルアミノ)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

4-(ジメチルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルに代えて、実施例7(7b)で製造した4-(ベンジルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルの粗生成物(0.38g)を用いて、実施例1(1c)に記載された方法と同様に反応を行ない、0.39gの標記化合物を得た。(2Z)-3-(ベンジルアミノ)-2-シアノブタ-2-エンチオアミドからの収率73%。

Mp 260-262 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3460, 3394, 3351, 3112, 1654, 1627, 1598 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 4.52 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 6.28 (1H, d, $J = 5.7$ Hz), 6.95 (2H, br), 7.07 (2H, br), 7.16 (1H, brt, $J = 5.8$ Hz), 7.23-7.42 (5H, m), 8.00 (1H, d, $J = 5.7$ Hz);

MS (FAB) m/z : 299 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}$: C, 60.38; H, 4.73; N, 18.78; S, 10.75. Found: C, 60.37; H, 4.85; N, 18.87; S, 10.65.

[0174] (実施例8) 3-アミノ-4-[(2-フェネチル)アミノ]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号2-12)

(8a) (2Z)-2-シアノ-3-[(2-フェネチル)アミノ]ブター-2-エンチオアミド
プロピルアミンに代えてフェネチルアミンを用い、実施例4(4a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率75%。

Mp 95-96 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3353, 3300, 3203, 2189, 1626, 1595, 749, 699 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 2.22 (3H, s), 2.89 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.64-3.69 (1H, m), 7.18-7.31 (5H, m), 7.60 (1H, br), 8.40 (1H, br), 12.70 (1H, br);

MS (FAB) m/z : 246 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}$: C, 63.64; H, 6.16; N, 17.13; S, 13.07. Found: C, 63.73; H, 6.11; N, 17.20; S, 13.14.

(8b) 3-アミノ-4-[(2-フェネチル)アミノ]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

(2Z)-2-シアノ-3-(ジメチルアミノ)ブター-2-エンチオアミドに代えて、実施例8(8a)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-[(2-フェネチル)アミノ]ブター-2-エンチオアミド(0.37g, 1.5mmol)を用い、実施例1(1b)に記載された方法と同様に反応を行ない、0.34gの2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン誘導体の粗生成物を得た。

[0175] 得られた2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン誘導体を用い、実施例1(1c)記載さ

れた方法と同様に反応を行ない、0.25gの標記化合物(収率53%)を得た。

Mp 206–208 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3449, 3358, 3121, 1656, 1598, 1514, 1103, 753, 703 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 2.93 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.44–3.49 (2H, m), 6.49 (1H, d, $J = 5.7$ Hz), 6.50 (1H, br), 6.76 (2H, br), 7.04 (2H, br), 7.18–7.32 (5H, m), 8.07 (1H, d, $J = 5.7$ Hz);

MS (FAB) m/z : 313 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$: C, 61.52; H, 5.16; N, 17.93; S, 10.26. Found: C, 61.47; H, 5.25; N, 17.95; S, 10.33.

[0176] (実施例9) 3-アミノ-4-[(3-フェニルプロピル)アミノ]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号2-13)

(9a) (2Z)-2-シアノ-3-[(3-フェニルプロピル)アミノ]ブター-2-エンチオアミド

プロピルアミンに代えて3-フェニルプロピルアミンを用い、実施例4(4a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率94%。

Mp 125–126 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3399, 3285, 3173, 2189, 1612, 1603, 754, 531 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 1.85–1.92 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.70 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.37–3.42 (2H, m), 7.16–7.29 (5H, m), 7.64 (1H, br), 8.45 (1H, br), 12.79 (1H, br);

MS (FAB) m/z : 260 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S}$: C, 64.85; H, 6.61; N, 16.20; S, 12.36. Found: C, 65.02; H, 6.52; N, 16.28; S, 12.37.

(9b) 3-アミノ-4-[(3-フェニルプロピル)アミノ]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

(2Z)-2-シアノ-3-(ジメチルアミノ)ブター-2-エンチオアミドに代えて、実施例9(9a)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-[(3-フェニルプロピル)アミノ]ブター-2-エンチオアミド(0.49g, 1.9mmol)を用い、実施例1(1b)に記載された方法と同

様に反応を行ない、2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン誘導体の粗生成物(0.45 g)を得た。

- [0177] 得られた2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン誘導体を用い、実施例1(1c)に記載された方法と同様に反応を行ない、0.30gの標記化合物(収率49%)を得た。

Mp 232-234 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3424, 3326, 3125, 1659, 1603, 1517, 1362 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 1.89-1.97 (2H, m), 2.69 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.21-3.26 (2H, m), 6.37 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 6.47 (1H, brt, $J = 5.3$ Hz), 6.81 (2H, br), 7.02 (2H, br), 7.15-7.29 (5H, m), 8.04 (1H, d, $J = 5.6$ Hz);

MS (FAB) m/z : 327 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$: C, 62.55; H, 5.56; N, 17.16; S, 9.82. Found: C, 62.33; H, 5.76; N, 17.32; S, 9.68.

- [0178] (実施例10) 3-アミノ-4-(シクロペンチルアミノ)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号2-8)

(10a) (2Z)-2-シアノ-3-(シクロペンチルアミノ)ブター-2-エンチオアミド
イソブチルアミンに代えてシクロペンチルアミンを用い、実施例5(5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率89%。

Mp 162-163 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3368, 3287, 3196, 2192, 1612 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 1.53-1.74 (6H, m), 1.92-2.00 (2H, m), 2.33 (3H, s), 4.11-4.19 (1H, m), 7.63 (1H, br), 8.44 (1H, br), 12.94 (1H, brd, $J = 7.5$ Hz);

MS (FAB) m/z : 210 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}$: C, 57.38; H, 7.22; N, 20.08; S, 15.32. Found: C, 57.39; H, 7.21; N, 19.98; S, 15.26.

(10b) 4-(シクロペンチルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

(2Z)-2-シアノ-3-(ジメチルアミノ)ブター-2-エンチオアミドに代えて、実施例10(10a)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-(シクロペンチルアミノ)ブター-2-エ

ンチオアミド(358mg)を用い、実施例1(1b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物の粗生成物(318mg)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 1.51-1.73 (6H, m), 1.90-1.98 (2H, m), 3.94-4.04 (1H, m), 6.37 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.44-7.49 (1H, m), 12.42 (1H, br).

(10c) 3-アミノ-4-(シクロペンチルアミノ)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

4-(ジメチルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルに代えて、実施例10(10b)で製造した4-(シクロペンチルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルの粗生成物(318mg)を用いて、実施例1(1c)に記載された方法と同様に反応を行ない、261mgの標記化合物を得た。(2Z)-3-(シクロペンチルアミノ)-2-シアノブタ-2-エンチオアミドからの収率55%。

Mp 212-213 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3311, 3177, 1649, 1594, 1513, 1497 cm^{-1} ;

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 1.52-1.73 (6H, m), 2.01-2.08 (2H, m), 3.85-3.92 (1H, m), 6.21 (1H, brd, $J = 6.4$ Hz), 6.43 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 6.72 (2H, br), 7.07 (2H, br), 8.06 (1H, d, $J = 5.6$ Hz);

MS (EI) m/z : 276 [M^+], 231;

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$: C, 56.50; H, 5.84; N, 20.27; S, 11.60. Found: C, 56.31; H, 5.73; N, 20.13; S, 11.33.

[0179] (実施例11) 3-アミノ-4-(シクロヘキシルアミノ)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号2-9)

(11a) (2Z)-2-シアノ-3-(シクロヘキシルアミノ)ブタ-2-エンチオアミド

イソブチルアミンに代えてシクロヘキシルアミンを用い、実施例5(5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率76%。

Mp 142-144 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3412, 3297, 3188, 2187, 1613, 1493, 1410 cm^{-1} ;

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 1.33-1.61 (6H, m), 1.81-1.93 (4H, m), 2.37 (3H, s), 3.55-3.64 (1H, m), 6.38 (1H, br), 6.69 (1H, br), 12.92 (1H, br);

MS (EI) m/z: 223 [M^+], 190.

(11b) 3-アミノ-4-(シクロヘキシルアミノ)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

(2Z)-2-シアノ-3-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンチオアミドに代えて、実施例11(11a)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-(シクロヘキシルアミノ)ブタ-2-エンチオアミド(0.33g, 1.5mmol)を用い、実施例1(1b)に記載された方法と同様に反応を行ない、2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン誘導体の粗生成物(0.11g)を得た。

[0180] 得られた2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン誘導体を用い、実施例1(1c)に記載された方法と同様に反応を行ない、0.06gの標記化合物(収率14%)を得た。

Mp 244-247 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3141, 1664, 1598, 1513, 1497, 1108 cm^{-1} ;

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 1.20-1.98 (10H, m), 3.43-3.50 (1H, m), 6.16 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.46 (1H, d, $J = 5.7$ Hz), 6.71 (2H, br), 7.08 (2H, br), 8.06 (1H, d, $J = 5.7$ Hz);

MS (FAB) m/z: 291 [$M+H$] $^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}\cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$: C, 56.85; H, 6.34; N, 18.94; S, 10.85. Found: C, 57.00; H, 6.27; N, 18.95; S, 10.61.

[0181] (実施例12) 3-アミノ-4-(シクロヘプチルアミノ)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号2-10)

(12a) (2Z)-2-シアノ-3-(シクロヘプチルアミノ)ブタ-2-エンチオアミドイソプチルアミンに代えてシクロヘプチルアミンを用い、実施例5(5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率74%。

Mp 132-134 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3380, 3295, 3200, 2189, 1609, 853 cm^{-1} ;

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 1.48-1.63 (10H, m), 1.85-1.92 (2H, m), 2.32 (3H, s), 3.90-3.97 (1H, m), 7.62 (1H, br), 8.43 (1H, br), 12.94 (1H, brd, $J = 8.9$ Hz);

MS (FAB) m/z: 238 [$M+H$] $^+$;

Anal. Calcd for $C_{12}H_{19}N_3S$: C, 60.72; H, 8.07; N, 17.70; S, 13.51. Found: C, 60.69; H, 8.12; N, 17.68; S, 13.41.

(12b) 4-(シクロヘプチルアミノ)-2-チオキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

(2Z)-2-シアノ-3-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンチオアミドに代えて、実施例12(12a)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-(シクロヘプチルアミノ)ブタ-2-エンチオアミド(339mg)を用い、実施例1(1b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物の粗生成物(306mg)を得た。

1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 1.40-1.72 (10H, m), 1.76-1.85 (2H, m), 3.61-3.73 (1H, m), 6.30 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.82 (1H, br), 7.43 (1H, br), 12.35 (1H, br).

(12c) 3-アミノ-4-(シクロヘプチルアミノ)チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

4-(イソブチルアミノ)-2-チオキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルに代えて、実施例12(12b)で製造した4-(シクロヘプチルアミノ)-2-チオキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルの粗生成物(306mg)を用い、実施例5(5c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物201mgを得た。(2Z)-2-シアノ-3-(シクロヘプチルアミノ)ブタ-2-エンチオアミドからの収率46%。

Mp 206-208 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3334, 1652, 1594, 1514, 1498, 1365 cm^{-1} ;

1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 1.49-1.71 (10H, m), 1.93-1.98 (2H, m), 3.60-3.63 (1H, m), 6.21 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.35 (1H, d, $J = 5.8$ Hz), 6.70 (2H, br), 7.10 (2H, br), 8.08 (1H, d, $J = 5.8$ Hz);

MS (FAB) m/z : 305 $[M+H]^+$;

Anal. Calcd for $C_{15}H_{20}N_4OS \cdot 0.1H_2O$: C, 58.84; H, 6.65; N, 18.30; S, 10.47. Found: C, 58.77; H, 6.48; N, 18.22; S, 10.34.

[0182] (実施例13) 3-アミノ-4-ピロリジン-1-イルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-15)

(13a) (2Z)-2-シアノ-3-ピロリジン-1-イルブター-2-エンチオアミド

プロピルアミンに代えてピロリジンを用い、実施例4(4a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率86%

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 400 \text{ MHz}) \delta$ 2.00 (4H, s), 2.47 (3H, s), 3.63 (4H, s).

(13b) 4-ピロリジン-1-イル-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

(2Z)-2-シアノ-3-(ジメチルアミノ)ブター-2-エンチオアミドに代えて、実施例13(13a)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-ピロリジン-1-イルブター-2-エンチオアミドを用い、実施例1(1b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率80%。

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6, 400 \text{ MHz}) \delta$ 1.91 (4H, s), 3.55-3.75 (4H, br s), 6.21 (1H, d, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 7.365 (1H, dd, $J = 5.9, 7.3 \text{ Hz}$).

(13c) 3-アミノ-4-ピロリジン-1-イルチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

4-(ジメチルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルに代えて、実施例13(13b)で製造した4-ピロリジン-1-イル-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用い、実施例1(1c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。収率85%。

Mp 275-283 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3429, 3297, 3138, 2999, 2877, 1673, 1611, 1584, 1503, 1372, 1341, 1273, 1113, 1056, 1002, 618, 486 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6, 400 \text{ MHz}) \delta$ 1.91 (4H, s), 3.30 (4H, s), 6.87 (1H, d, $J = 5.8 \text{ Hz}$), 6.88 (2H, s), 7.02 (2H, br s), 8.255 (1H, d, $J = 5.8 \text{ Hz}$);

MS (FAB) m/z : 262.08 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}$: C, 54.94; H, 5.38; N, 21.36; S, 12.22. Found: C, 54.54; H, 5.15; N, 21.10; S, 12.03.

[0183] (実施例14) 3-アミノ-4-ピペリジン-1-イルチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-16)

(14a) (2Z)-2-シアノ-3-ピペリジン-1-イルブタ-2-エンチオアミド

(2Z)-2-シアノ-3-エトキシブタ-2-エンチオアミド (1.70g, 10mmol) とピペリジン (1.02g, 12mmol) のエタノール (30mL) 溶液を加熱還流下2時間攪拌し、室温にて終夜放置した。析出した固体を濾別後、エタノール (3x3mL) で洗浄し、1.36gの標記化合物 (収率65%) を得た。

Mp 161-166 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3381, 3268, 3170, 2182, 1600, 1534, 873, 838, 636 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 1.58-1.63 (6H, m), 2.27 (3H, s), 3.31-3.36 (4H, m), 8.15 (1H, br), 8.86 (1H, br);

MS (EI) m/z : 209 [M^+], 150, 44;

Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}$: C, 57.38; H, 7.22; N, 20.08; S, 15.32. Found: C, 57.27; H, 7.16; N, 20.03; S, 15.47.

(14b) 4-ピペリジン-1-イル-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

実施例14(14a)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-ピペリジン-1-イルブタ-2-エンチオアミド(0.42g, 2.0mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(0.72g, 6.0mmol)をトルエン(3mL)に混合し、還流下、2時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去して得られた残留物に1N水酸化ナトリウム水溶液(3mL)を加え、加熱還流下30分攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、1N塩酸(4mL)を加え、析出した固体を濾取し、さらに、水と少量のエタノールで洗浄し、標記化合物を主成分として含む0.30gの固体を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 1.50-1.55 (6H, m), 3.48-3.52 (4H, m), 6.38 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 7.3$ Hz).

(14c) 3-アミノ-4-ピペリジン-1-イルチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例14(14b)で製造した4-ピペリジン-1-イル-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル(0.30g)をN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)に溶解し、8N水酸化ナトリウム水溶液(0.6mL)と2-クロロアセトアミド(0.15g, 1.6m

mol)を加えた。混合物を室温にて1時間攪拌後、水(5mL)を加えた。析出した固体を濾取し、水とエタノールで洗浄し、0.30gの固体を得た。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(100%酢酸エチル)で精製し、0.21gの標記化合物を得た。(2Z)-2-シアノ-3-ピペリジン-1-イルブター-2-エンチオアミドからの収率38%。

Mp 191-192 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3460, 3329, 3176, 1651, 1589, 1501, 1378, 963 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 1.72-1.79 (6H, m), 2.55-3.40 (4H, m), 6.93 (2H, br), 6.99 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.07 (2H, br), 8.40 (1H, d, $J = 5.1$ Hz);

MS (FAB) m/z : 277 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{SO} \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$: C, 54.72; H, 6.00; N, 19.63; S, 11.24. Found: C, 54.68; H, 6.03; N, 19.67; S, 11.05.

[0184] (実施例15) 3-アミノ-4-(4-メチルピペリジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-18)

(15a) (2Z)-2-シアノ-3-(4-メチルピペリジン-1-イル)ブター-2-エンチオアミド

イソブチルアミンに代えて4-メチルピペリジンを用い、実施例5(5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率87%。

Mp 156-159 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3387, 3262, 3162, 2177, 1604, 1540, 868 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 0.91 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.15-1.25 (2H, m), 1.62-1.73 (3H, m), 2.27 (3H, s), 3.04-3.10 (2H, m), 3.62 (2H, brd, $J = 13.5$ Hz), 8.14 (1H, br), 8.85 (1H, br);

MS (EI) m/z : 223 $[\text{M}^+]$, 190;

Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S} \cdot 0.1 \text{H}_2\text{O}$: C, 58.68; H, 7.70; N, 18.66; S, 14.27. Found: C, 58.92; H, 7.73; N, 18.77; S, 14.06.

(15b) 4-(4-メチルピペリジン-1-イル)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

(2Z)-2-シアノ-3-(ジメチルアミノ)ブター-2-エンチオアミドに代えて、実施例15(15a)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-(4-メチルピペリジン-1-イル)ブター-2-エンチオアミド(0.39g)を用い、実施例1(1b)に記載された方法と同様に反応を行なった。反応終了後にトルエンを加え分液したのち、水層を1N塩酸で中和し、析出した固体を濾別、さらに、水とエタノールで洗浄し、標記化合物の粗生成物(0.24g)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 0.93 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.14-1.24 (2H, m), 1.65-1.76 (3H, m), 3.10-3.16 (2H, m), 4.08 (2H, brd, $J = 13.2$ Hz), 6.49 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 12.60 (1H, br).

(15c) 3-アミノ-4-(4-メチルピペリジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

4-(イソブチルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルに代えて、実施例15(15b)で製造した4-(4-メチルピペリジン-1-イル)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルの粗生成物(0.24g)を用い、実施例5(5c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物0.24gを得た。
(2Z)-2-シアノ-3-(4-メチルピペリジン-1-イル)ブター-2-エンチオアミドからの収率41%

Mp 252-254 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3430, 3311, 3159, 1667, 1611, 1580, 1504, 1367, 1341 cm^{-1} ;

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 0.98 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.40-1.76 (5H, m), 2.66-2.80 (2H, m), 3.27-3.30 (2H, m), 6.91 (2H, br), 6.99 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.05 (2H, br), 8.39 (1H, d, $J = 5.2$ Hz);

MS (FAB) m/z : 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{SO}$: C, 57.91; H, 6.25; N, 19.29; S, 11.04. Found: C, 57.89; H, 6.31; N, 19.29; S, 11.06.

[0185] (実施例16) 3-アミノ-4-(3-メチルピペリジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-17)

(16a) 4-(3-メチルピペリジン-1-イル)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジ

ン-3-カルボニトリル

(2Z)-2-シアノ-3-エトキシブター-2-エンチオアミド (340mg, 2.0mmol) と 3-メチルピペリジン (248mg, 2.5mmol) をエタノール (2mL) に混合し、室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮して得られた残留物をトルエン (6mL) に溶解し、N, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール (714mg, 6.0mmol) を加え、加熱還流下に 2 時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去したのち、残留物に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (4mL) を加えた。混合物を加熱還流下に 1 時間攪拌し、冷却後、1N 塩酸 (5mL) を加えた。析出した固体を濾別後、水とエタノールで洗浄し、211mg の標記化合物を主成分として含む固体を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 0.89 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.14-1.25 (1H, m), 1.47-1.83 (4H, m), 2.82 (1H, dd, $J = 10.6, 13.3$ Hz), 3.08-3.15 (1H, m), 3.96-4.05 (2H, m), 6.50 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 7.42-7.45 (1H, m), 12.59 (1H, br).

(16b) 3-アミノ-4-(3-メチルピペリジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 16 (16a) で製造した 4-(3-メチルピペリジン-1-イル)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを主成分とする固体 (211mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (2mL) に溶解し、8N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.2mL) と 2-クロロアセトアミド (122mg, 1.3mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水 (2mL) を加え、析出した固体を濾別、さらに、水とエタノールで洗浄し 158mg の標記化合物を得た。(2Z)-2-シアノ-3-エトキシブター-2-エンチオアミドからの収率 27%。

Mp 201-204 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3422, 3325, 3162, 1657, 1580, 1501, 1371 cm^{-1} ;

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 0.91 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.70-1.95 (4H, m), 2.23-2.70 (2H, m), 3.20-3.30 (2H, m), 6.90 (2H, br), 6.99 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.08 (2H, br), 8.40 (1H, d, $J = 5.1$ Hz);

MS (FAB) m/z : 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{SO} \cdot 0.1 \text{H}_2\text{O}$: C, 57.55; H, 6.28; N, 19.17; S, 10.97. Found:

C, 57.45; H, 6.10; N, 19.35; S, 11.12.

[0186] (実施例17) 3-アミノ-4-[3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-20)

(2Z)-2-シアノ-3-エトキシブタ-2-エンチオアミド(340mg, 2.0mmol)と3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン(288mg, 2.5mmol)をエタノール(3mL)に混合し、室温にて1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮して得られた残留物をN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)に溶解し、N,N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(250mg, 2.1mmol)を加え、室温にて1時間、さらに、100℃にて1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、8N水酸化ナトリウム水溶液(0.4mL)と2-クロロアセトアミド(281mg, 3.0mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水(50mL)と酢酸エチル(50mL)を加え分液し、さらに、水層を酢酸エチル(30mL)で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール=10:1)で精製し、146mgの標記化合物を得た。(2Z)-2-シアノ-3-エトキシブタ-2-エンチオアミドからの収率24%。

Mp 125-130 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3441, 3335, 3183, 1661, 1595, 1583, 1503, 1375, 1037 cm^{-1} ;

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 0.95-1.15 (1H, m), 1.70-1.99 (4H, m), 2.26-2.70 (2H, m), 3.21-3.43 (4H, m), 4.56 (1H, t, J = 5.3 Hz), 6.94 (2H, br), 7.02 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.11 (2H, br), 8.44 (1H, d, J = 5.1 Hz);

MS (FAB) m/z: 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{SO}_2 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$: C, 51.84; H, 6.21; N, 17.27; S, 9.88. Found: C, 51.72; H, 6.15; N, 17.37; S, 9.70.

[0187] (実施例18) 3-アミノ-4-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-19)

(18a) (2Z)-3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-2-シアノブタ-2-エンチオアミド

イソブチルアミンに代えて4-ベンジルピペリジンをを用い、実施例5(5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率88%。

Mp 151-154 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3283, 3173, 2187, 1605, 1542, 867, 749, 702 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 1.26-1.32 (2H, m), 1.63-1.66 (2H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 2.53 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.02-3.08 (2H, m), 3.65 (2H, brd, $J = 13.6$ Hz), 7.17-7.31 (1H, m), 8.18 (1H, br), 8.88 (1H, br);

MS (EI) m/z : 299 [M^+], 240, 91;

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{S}\cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$: C, 66.98; H, 7.14; N, 13.78; S, 10.52. Found: C, 67.03; H, 6.97; N, 13.78; S, 10.36.

(18b) 4-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

(2Z)-2-シアノ-3-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンチオアミドに代えて、実施例18(18a)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンチオアミド(0.53g)を用い、実施例1(1b)に記載された方法と同様に反応を行なった。反応終了後にトルエンを加え分液したのち、水層を1N塩酸で中和し、析出した固体を濾別、さらに、水とエタノールで洗浄し、標記化合物の粗生成物(0.23g)を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 1.20-1.31 (2H, m), 1.69 (2H, brd, $J = 10.9$ Hz), 1.82-1.88 (1H, m), 2.54 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 3.05-3.11 (2H, m), 4.07 (2H, brd, $J = 13.2$ Hz), 6.45 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.40-7.44 (1H, m), 12.57 (1H, br).

(18c) 3-アミノ-4-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

4-(イソブチルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルに代えて、実施例18(18b)で製造した4-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルの粗生成物(0.53g)を用い、実施例5(5c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物(0.20g)を得た。(2Z)-2-シアノ-3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンチ

オアミドからの収率27%。

Mp 220-221 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3446, 3330, 3156, 1649, 1579, 1502, 1367, 958, 748, 700 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 1.48-1.72 (5H, m), 2.52-2.73 (2H, m), 2.59 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.30-3.33 (2H, m), 6.94 (2H, br), 6.99 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 7.09 (2H, br), 7.18-7.32 (5H, m), 8.41 (1H, d, $J = 5.3$ Hz);

MS (FAB) m/z : 367 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{SO} \cdot 0.1 \text{H}_2\text{O}$: C, 65.23; H, 6.08; N, 15.21; S, 8.71. Found: C, 65.18; H, 6.15; N, 15.35; S, 8.54.

[0188] (実施例19) 3-アミノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-32)

(19a) (2Z)-2-シアノ-3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンチオアミド

イソブチルアミンに代えて4-ヒドロキシピペリジンを用い、実施例5(5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率93%。

Mp 160-163 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3368, 3167, 2180, 1634, 1536, 1415 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 1.44-1.52 (2H, m), 1.78-1.83 (2H, m), 2.27 (3H, s), 3.15-3.22 (2H, m), 3.50-3.56 (2H, m), 3.75-3.79 (1H, m), 4.82 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 8.18 (1H, br), 8.88 (1H, br);

MS (FAB) m/z : 226 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{SO}$: C, 53.31; H, 6.71; N, 18.65; S, 14.23. Found: C, 53.14; H, 6.65; N, 18.54; S, 14.03.

(19b) (2Z)-2-シアノ-N-[(1E)-(ジメチルアミノ)メチレン]-3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンチオアミド

実施例19(19a)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンチオアミド(0.22g, 1.0mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(ジメチルアセタール(0.13g, 1.1mmol)をエタノール(3mL)に混合し、室温に

て3時間攪拌した。析出した固体を濾取し、さらに、エタノールで洗浄し、0.27gの標記化合物(収率96%)を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 1.49–1.57 (2H, m), 1.83–1.90 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.32–3.39 (2H, m), 3.63–3.69 (2H, m), 3.80–3.86 (1H, m), 4.88 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 8.50 (1H, s);

(19c) 3-アミノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例19(19b)で製造した(2Z)-2-シアノ-N-[(1E)-(ジメチルアミノ)メチレン]-3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンチオアミド(0.27g)をN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)に溶解し、120°Cで1時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、8N水酸化ナトリウム水溶液(0.3mL)と2-クロロアセトアミド(0.11g, 1.2mmol)を加えた。混合物を室温にて1時間攪拌後、水(5mL)を加えた。析出した固体を濾取し、水とエタノールで洗浄し、0.05gの標記化合物(収率18%)を得た。

Mp 239–241 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3445, 3425, 3330, 1645, 1592, 1376, 1045 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 1.63–1.71 (2H, m), 1.90–1.98 (2H, m), 2.70–3.30 (4H, m), 3.50–3.80 (1H, m), 4.77 (1H, br), 6.91 (2H, br), 7.00 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 7.06 (2H, br), 8.39 (1H, d, $J = 5.3$ Hz);

MS (FAB) m/z : 293 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{SO}_2 \cdot 0.1 \text{H}_2\text{O}$: C, 53.08; H, 5.55; N, 19.05; S, 10.90.

Found: C, 53.09; H, 5.37; N, 18.77; S, 10.99.

[0189] (実施例20) 3-アミノ-4-(4-アセトキシピペリジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-34)

テトラヒドロフラン(5mL)溶媒中、実施例19(19c)で製造した3-アミノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(0.10g, 0.3mmol)と無水酢酸(0.2mL)を、触媒量のN,N-ジメチルアミノピリジン存在下に、室温で終夜反応させた。反応混合物に飽和重曹水(30mL)を加え、水層を

酢酸エチル(50mL)で抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた固体を酢酸エチルで洗浄し0.04gの標記化合物(収率35%)を得た。

Mp 231–235 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3439, 3422, 3323, 1710, 1645, 1580, 1268, 1035, 963 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 1.82–2.10 (4H, m), 2.04 (3H, s), 2.70–3.45 (4H, m), 4.65–5.00 (1H, m), 6.91 (2H, br), 7.02 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 7.09 (2H, br), 8.41 (1H, d, $J = 5.3$ Hz);

MS (FAB) m/z : 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{SO}_3 \cdot 0.24 \text{H}_2\text{O}$: C, 53.19; H, 5.50; N, 16.54; S, 9.47.

Found: C, 53.47; H, 5.27; N, 16.20; S, 9.22.

[0190] (実施例21) 3-アミノ-4-(4-フェニル-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-38)

(21a) (2Z)-2-シアノ-3-(4-フェニル-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)ブター-2-エンチオアミド

イソブチルアミンに代えて4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンを用い、実施例5(5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率99%。

Mp 170–171 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3342, 3293, 3189, 2176, 1637, 1555, 1410, 872, 750 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 2.36 (3H, s), 2.64–2.71 (2H, m), 3.64 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.98–4.04 (2H, m), 6.16 (1H, brs), 7.24–7.45 (5H, m), 8.33 (1H, br), 9.02 (1H, br);

MS (FAB) m/z : 284 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S} \cdot 0.2 \text{H}_2\text{O}$: C, 66.96; H, 6.11; N, 14.64; S, 11.17. Found:

C, 67.02; H, 6.12; N, 14.62; S, 10.81.

(21b) 4-フェニル-2'-チオキソ-1', 2', 3, 6-テトラヒドロ-2H-1, 4'-ビピリジン-3'-カルボニトリル

(2Z)-2-シアノ-3-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンチオアミドに代えて、実施例21(21a)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-(4-フェニル-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)ブタ-2-エンチオアミド(1.13g)を用い、実施例1(1b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物の粗生成物(0.13g)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 2.66-2.72 (2H, m), 3.88-3.91 (2H, m), 4.26-4.30 (2H, m), 6.24 (1H, brs), 6.56 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.27-7.53 (6H, m), 12.70 (1H, br)

(21c) 3-アミノ-4-(4-フェニル-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

4-(イソブチルアミノ)-2-チオキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルに代えて、実施例21(21b)で製造した4-フェニル-2'-チオキソ-1',2',3,6-テトラヒドロ-2H-1,4'-ビピリジン-3'-カルボニトリルの粗生成物(0.13g)を用い、実施例5(5c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物(0.06g)を得た。(2Z)-2-シアノ-3-(4-フェニル-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)ブタ-2-エンチオアミドからの収率4%

Mp 235 °C (decomposition);

IR (KBr) ν_{max} 3435, 3325, 1646, 1583, 1369, 954, 747 cm^{-1} ;

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 2.62-2.76 (2H, m), 3.30-3.46 (2H, m), 3.77-3.86 (2H, m), 6.35 (1H, brs), 6.90 (2H, br), 7.09 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 7.10 (2H, br), 7.25-7.51 (5H, m), 8.43 (1H, d, $J = 5.3$ Hz);

MS (FAB) m/z : 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{SO} \cdot 0.7 \text{H}_2\text{O}$: C, 62.86; H, 5.39; N, 15.43; S, 8.87. Found: C, 63.16; H, 5.04; N, 15.23; S, 8.45.

[0191] (実施例22) 3-アミノ-4-モルホリン-4-イルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-41)

(22a) (2Z)-2-シアノ-3-モルホリン-1-イルブタ-2-エンチオアミド

プロピルアミンに代えてモルホリンを用い、実施例4(4a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率85%。

Mp 156-160 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3374, 3255, 3165, 2177, 1605, 1540, 1119, 985, 884 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 2.26 (3H, s), 3.36-3.39 (4H, m), 3.64-3.67 (4H, m), 8.38 (1H, br), 9.06 (1H, br);

MS (FAB) m/z : 212 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{SO}$: C, 51.16; H, 6.20; N, 19.89; S, 15.18. Found: C, 51.15; H, 6.14; N, 19.73; S, 15.17.

(22b) 4-モルホリン-1-イル-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

N, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタールに代えて4-(ジメキシメチル)モルホリン(Nucleosides and Nucleotides, 12, 1033-1046, (1993))を用い、(2Z)-2-シアノ-3-ペリジン-1-イルブタ-2-エンチオアミドに代えて(2Z)-2-シアノ-3-モルホリン-1-イルブタ-2-エンチオアミドを用いて、実施例14(14b)に記載された方法と同様に反応を行なった。反応混合物から不溶物をろ過により除去して得られた水溶液を1N塩酸で中和した。析出した固体を濾取し水とエタノールで洗浄し標記化合物の粗生成物を得た。収率43%。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 3.62-3.65 (4H, m), 3.69-3.71 (4H, m), 6.51 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 7.8$ Hz) 12.75 (1H, br).

(22c) 3-アミノ-4-モルホリン-4-イルチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

4-ペリジン-1-イル-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルに代えて、実施例22(22b)で製造した4-モルホリン-1-イル-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用い、実施例14(14c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率64%。

Mp 232-234 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3427, 3377, 3170, 1670, 1579, 1501, 1373, 1112, 969 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 2.90-3.15 (4H, m), 3.84-3.86 (4H, m), 6.95 (2H, br), 7.05 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 7.13 (2H, br), 8.46 (1H, d, $J = 5.3$ Hz);

MS (FAB) m/z : 279 $[M+H]^+$;

Anal. Calcd for $C_{12}H_{14}N_4SO_2 \cdot 0.3 H_2O$: C, 50.80; H, 5.19; N, 19.75; S, 11.30.

Found: C, 50.95; H, 4.86; N, 19.72; S, 11.28.

[0192] (実施例23) 3-アミノ-4-(cis-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-42)

(2Z)-2-シアノ-3-エトキシブタ-2-エンチオアミド(340mg, 2.0mmol)と cis-2, 6-ジメチルモルホリン(288mg, 2.5mmol)をエタノール(3mL)に混合し、室温にて4時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去して得られた残留物をN, N-ジメチルホルムアミド(3mL)に溶解し、N, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(262mg, 2.2mmol)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌後、100℃にて1時間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物に8N水酸化ナトリウム水溶液(0.4 mL)と2-クロロアセトアミド(243mg, 2.6mmol)を加えた。室温で1時間攪拌したのち、反応混合物を水(50mL)と酢酸エチル(50mL)で分液した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/エタノール/トリエチルアミン=30:1:1)により精製し、100mgの標記化合物(16%)を得た。

Mp 242-244 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3441, 3326, 3172, 1650, 1584, 1502, 1373, 1082, 1010 cm^{-1} ;

1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 1.13 (6H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.40-2.50 (2H, m), 3.24 (2H, brd, $J = 11.3$ Hz), 3.90-3.98 (2H, m), 6.92 (2H, br), 7.03 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.16 (2H, br), 8.45 (1H, d, $J = 5.1$ Hz);

MS (EI) m/z : 306 $[M]^+$, 202;

Anal. Calcd for $C_{14}H_{18}N_4SO_2$: C, 54.88; H, 5.92; N, 18.29; S, 10.47. Found: C, 54.88; H, 5.99; N, 18.37; S, 10.43.

[0193] (実施例24) 3-アミノ-4-チオモルホリン-4-イルチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-44)

(24a) (2Z)-2-シアノ-3-チオモルホリン-4-イルブタ-2-エンチオアミド
イソブチルアミンに代えてチオモルホリンを用い、実施例5(5a)に記載された方法と

同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率73%。

Mp 157-160 °C (decomposition);

IR (KBr) ν_{max} 3346, 3285, 3180, 2183, 1534, 953, 865 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 2.26 (3H, s), 2.72-2.74 (4H, m), 3.58-3.61 (4H, m), 8.43 (1H, br), 9.11 (1H, br);

MS (FAB) m/z : 228 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}_2 \cdot 0.1 \text{H}_2\text{O}$: C, 47.17; H, 5.81; N, 18.34; S, 27.98. Found: C, 47.27; H, 5.82; N, 18.62; S, 27.84.

(24b) 4-チオモルホリン-4-イル-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

(2Z)-2-シアノ-3-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンチオアミドに代えて、実施例24(24a)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-チオモルホリン-4-イルブタ-2-エンチオアミド(250mg)を用い、実施例1(1b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物の粗生成物(157mg)を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 2.74-2.77 (4H, m), 3.84-3.87 (4H, m), 6.49 (1H, d, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 7.48 (1H, brd, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 12.73 (1H, br).

(24c) 3-アミノ-4-チオモルホリン-4-イルチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例24(24b)で製造した4-チオモルホリン-4-イル-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルの粗生成物(157mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(2mL)に溶解し、8N水酸化ナトリウム水溶液(0. 2mL)と2-クロロアセトアミド(74mg, 0. 8mmol)を加えた。室温で1時間攪拌したのち、反応混合物を水(2mL)を加えた。析出した固体を濾取し、水とエタノールで洗浄した。得られた結晶は、さらに、酢酸エチル中で加熱攪拌した。冷却後、結晶を濾取し、37mgの標記化合物を得た。(2Z)-2-シアノ-3-チオモルホリン-4-イルブタ-2-エンチオアミドからの収率11%。

Mp 255-258 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3439, 3322, 3166, 1656, 1582, 1502, 1374, 1344, 935 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 2.50–3.60 (8H, m), 6.93 (2H, br), 7.04 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 7.10 (2H, br), 8.43 (1H, d, $J = 5.3$ Hz);

MS (EI) m/z : 294 [M^+], 202;

Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{S}_2\text{O}$: C, 48.96; H, 4.79; N, 19.03; S, 21.78. Found: C, 48.90; H, 4.70; N, 19.04; S, 21.73.

[0194] (実施例25) 3-アミノ-4-アゼパン-1-イルチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-39)

(25a) (2Z)-3-アゼパン-1-イル-2-シアノブター-2-エンチオアミド
イソブチルアミンに代えてヘキサメチレンイミンを用い、実施例5(5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率94%。

Mp 158–161 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3405, 3292, 3184, 2192, 1607, 1517, 1009, 870 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.61–1.70 (4H, m), 1.87–1.95 (4H, m), 2.74 (3H, s), 3.70–3.73 (4H, m), 6.69 (2H, br);

MS (EI) m/z : 223 [M^+], 190;

Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S}$: C, 59.16; H, 7.67; N, 18.81; S, 14.36. Found: C, 59.10; H, 7.72; N, 18.67; S, 14.07.

(25b) 4-アゼパン-1-イル-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

(2Z)-2-シアノ-3-(ジメチルアミノ)ブター-2-エンチオアミドに代えて、実施例25(25a)で製造した(2Z)-3-アゼパン-1-イル-2-シアノブター-2-エンチオアミド(0.42g)を用い、実施例1(1b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物の粗生成物(0.38g)を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 1.49–1.54 (4H, m), 1.73–1.80 (4H, m), 3.75–3.78 (4H, m), 6.39 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J = 6.0, 7.8$ Hz), 12.46 (1H, br).

(25c) 3-アミノ-4-アゼパン-1-イルチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

4-(イソブチルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

に代えて、実施例25(25b)で製造した4-アゼパン-1-イル-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルの粗生成物(0.38g)を用い、実施例5(5c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物0.39gを得た。(2Z)-3-アゼパン-1-イル-2-シアノブタ-2-エンチオアミドからの収率71%。

Mp 219-221 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3436, 3298, 3131, 1673, 1582, 1371, 930 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 1.65-1.78 (8H, m), 3.25-3.28 (4H, m), 7.04 (4H, br), 7.05 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.38 (1H, d, J = 5.4 Hz);

MS (EI) m/z: 290 [M^+], 202.

[0195] (実施例26) 3-アミノ-4-アゾカン-1-イルチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-40)

(26a) (2Z)-3-アゾカン-1-イル-2-シアノブタ-2-エンチオアミド

イソブチルアミンに代えてヘプタメチレンイミンを用い、実施例5(5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率85%。

Mp 149-150 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3340, 3276, 3164, 2176, 1631, 1558, 848 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 1.45-1.52 (6H, m), 1.72-1.75 (4H, m), 2.34 (3H, s), 3.55-3.58 (4H, m), 8.30 (1H, br), 8.92 (1H, br);

MS (FAB) m/z: 238 [$\text{M}+\text{H}^+$];

Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{S}\cdot 0.06\text{H}_2\text{O}$: C, 60.45; H, 8.08; N, 17.62; S, 13.45. Found: C, 60.43; H, 7.93; N, 17.67; S, 13.58.

(26b) 4-アゾカン-1-イル-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

(2Z)-2-シアノ-3-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンチオアミドに代えて、実施例26(26a)で製造した(2Z)-3-アゾカン-1-イル-2-シアノブタ-2-エンチオアミド(0.39g)を用い、実施例1(1b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物の粗生成物(0.35g)を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 1.44-1.57 (6H, m), 1.71-1.74 (4H, m), 3.80-3.83

(4H, m), 6.38 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.35-8.38 (1H, m), 12.48 (1H, br).

(26c) 3-アミノ-4-アゾカン-1-イルチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキ
サミド

4-(イソブチルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル
に代えて、実施例26(26b)で製造した4-アゾカン-1-イル-2-チオキソ-1, 2-
ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルの粗生成物(0.35g)を用い、実施例5(5c)
に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物0.36gを得た。(2Z)-3-ア
ゾカン-1-イル-2-シアノブター-2-エンチオアミドからの収率72%。

Mp 222-224 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3440, 3300, 3132, 1667, 1579, 1499, 1372, 990 cm^{-1} ;

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 1.60-1.75 (10H, m), 3.34-3.36 (4H, m), 7.03 (2H,
br), 7.04 (2H, br), 7.08 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.35 (1H, d, J = 5.4 Hz);

MS (FAB) m/z: 305 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{SO}$: C, 58.84; H, 6.65; N, 18.30; S, 10.47. Found: C,
58.84; H, 6.53; N, 18.30; S, 10.37.

[0196] (実施例27) 3-アミノ-4-(3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)チエノ[2,
3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-35)

(27a) (2Z)-2-シアノ-3-(3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブター
2-エンチオアミド

イソブチルアミンに代えて1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンを用い、実施例5(
5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率93%。

IR (KBr) ν_{max} 3284, 3167, 2186, 1609, 1538, 878, 752 cm^{-1} ;

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 2.38 (3H, s), 2.95 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.62 (2H, t,
J = 5.8 Hz), 4.54 (2H, s), 7.10-7.21 (4H, m), 8.32 (1H, br) 8.98 (1H, br);

MS (EI) m/z: 257 $[\text{M}]^+$, 224.

(27b) 4-(3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-チオキソ-1, 2-ジ
ヒドロピリジン-3-カルボニトリル

(2Z)-2-シアノ-3-(ジメチルアミノ)ブター-2-エンチオアミドに代えて、実施

例27 (27a)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブター-2-エンチオアミド(470mg)を用い、実施例1(1b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物の粗生成物(175mg)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 3.00 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.88 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 4.76 (2H, s), 6.58 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.22-7.25 (4H, m), 7.51-7.54 (1H, m) 12.72 (1H, br).

(27c) 3-アミノ-4-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

4-(イソブチルアミノ)-2-チオキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルに代えて、実施例27(27b)で製造した4-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-チオキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルの粗生成物(175mg)を用い、実施例5(5c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物(71mg)を得た。(2Z)-2-シアノ-3-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブター-2-エンチオアミドからの収率12%

Mp 244-245 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3395, 3325, 3144, 1659, 1585, 1502, 1378, 739 cm^{-1} ;

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 2.94-3.10 (2H, m), 3.33-3.50 (2H, m), 4.28 (2H, brs), 6.85 (2H, br), 7.08 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.09 (2H, br), 7.17-7.19 (4H, m), 8.44 (1H, d, $J = 5.5$ Hz);

MS (FAB) m/z : 325 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{SO}$: C, 62.94; H, 4.97; N, 17.27; S, 9.88. Found: C, 62.69; H, 5.24; N, 17.21; S, 9.85.

[0197] (実施例28) 3-アミノ-4-(trans-パーハイドロイソキノリン-2-イル)チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-36)

(28a) (2Z)-2-シアノ-3-(trans-パーハイドロイソキノリン-2-イル)ブター-2-エンチオアミド

イソブチルアミンに代えてtrans-パーハイドロイソキノリンを用い、実施例5(5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率41%。

Mp 142–147 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3375, 3277, 3163, 2184, 1606, 1537, 872 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 0.88–1.72 (12H, m), 2.27 (3H, s), 2.71–2.77 (1H, m), 3.04–3.11 (1H, m), 3.49–3.51 (1H, m), 3.64–3.68 (1H, m), 8.15 (1H, br), 8.87 (1H, br);

MS (FAB) m/z : 264 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{S}$: C, 63.84; H, 8.04; N, 15.95; S, 12.17. Found: C, 63.92; H, 7.98; N, 15.93; S, 11.91.

(28b) 4-(trans-パーハイドロイソキノリン-2-イル)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

(2Z)-2-シアノ-3-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンチオアミドに代えて、実施例28(28a)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-(trans-パーハイドロイソキノリン-2-イル)ブタ-2-エンチオアミド(210mg)を用い、実施例1(1b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物の粗生成物(153mg)を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 0.91–1.74 (12H, m), 2.75–2.81 (1H, m), 3.09–3.15 (1H, m), 3.94–4.00 (1H, m), 4.10–4.17 (1H, m), 6.48 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.39–7.43 (1H, m), 12.56 (1H, br).

(28c) 3-アミノ-4-(trans-パーハイドロイソキノリン-2-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

4-(イソブチルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルに代えて、実施例28(28b)で製造した4-(trans-パーハイドロイソキノリン-2-イル)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルの粗生成物(153mg)を用い、実施例5(5c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物(115mg)を得た。(2Z)-2-シアノ-3-(trans-パーハイドロイソキノリン-2-イル)ブタ-2-エンチオアミドからの収率44%。

Mp 285–288 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3406, 3323, 3143, 1656, 1584, 1502, 1377, 951 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 0.92–1.76 (12H, m), 2.34–2.45 (1H, m),

2.66–2.79 (1H, m), 3.14–3.22 (1H, m), 3.30–3.38 (1H, m), 6.92 (2H, br), 7.01 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.10 (2H, br), 8.42 (1H, d, $J = 5.1$ Hz);

MS (FAB) m/z : 331 $[M+H]^+$;

Anal. Calcd for $C_{17}H_{22}N_4SO$: C, 61.79; H, 6.71; N, 16.95; S, 9.70. Found: C, 61.63; H, 6.71; N, 16.94; S, 9.74.

[0198] (実施例29) 3-アミノ-4-(cis-パーハイドロイソキノリン-2-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-36)

(29a) (2Z)-2-シアノ-3-(cis-パーハイドロイソキノリン-2-イル)ブター2-エンチオアミド

イソブチルアミンに代えてcis-パーハイドロイソキノリンを用い、実施例5(5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率95%。

Mp 173–175 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3444, 3250, 3160, 2188, 1603, 1542, 867 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 1.23–1.95 (12H, m), 2.27 (3H, s), 3.12–3.25 (2H, m), 3.41–3.54 (2H, m), 8.12 (1H, br), 8.85 (1H, br);

MS (FAB) m/z : 264 $[M+H]^+$;

Anal. Calcd for $C_{14}H_{21}N_3S$: C, 63.84; H, 8.04; N, 15.95; S, 12.17. Found: C, 63.53; H, 8.10; N, 15.67; S, 12.32.

(29b) 4-(cis-パーハイドロイソキノリン-2-イル)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

(2Z)-2-シアノ-3-(ジメチルアミノ)ブター2-エンチオアミドに代えて、実施例29(29a)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-(cis-パーハイドロイソキノリン-2-イル)ブター2-エンチオアミド(490mg)を用い、実施例1(1b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物の粗生成物(370mg)を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 1.22–1.95 (12H, m), 3.10–3.43 (2H, m), 3.78–3.94 (2H, m), 6.47 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 12.40 (1H, br).

(29c) 3-アミノ-4-(cis-パーハイドロイソキノリン-2-イル)チエノ[2, 3-b]

ピリジン-2-カルボキサミド

4-(イソブチルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルに代えて、実施例29(29b)で製造した4-(cis-パーハイドロイソキノリン-2-イル)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルの粗生成物(370mg)を用い、実施例5(5c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物(200 mg)を得た。(2Z)-2-シアノ-3-(cis-パーハイドロイソキノリン-2-イル)ブタ-2-エンチオアミドからの収率33%。

Mp 224-226 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3443, 3323, 3179, 1646, 1582, 1503, 1370, 957 cm^{-1} ;

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 1.20-2.25 (12H, m), 2.92-3.46 (4H, m), 6.93 (2H, br), 7.03 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.08 (2H, br), 8.40 (1H, d, J = 5.1 Hz);

MS (EI) m/z: 330 [M^+], 285;

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{SO} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 61.46; H, 6.73; N, 16.86; S, 9.65. Found: C, 61.37; H, 6.76; N, 16.80; S, 9.68.

[0199] (実施例30) 3-アミノ-4-(1, 4-オキサゼパン-4-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-43)

(30a) (2Z)-2-シアノ-3-(1, 4-オキサゼパン-4-イル)ブタ-2-エンチオアミド

イソブチルアミンの代わりにホモホルリンを用いて、実施例5(5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

淡黄色粉末

Mp 151-156 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3348, 3285, 3174, 2184, 1632, 1518, 1417, 1127, 1075, 878, 814 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.86-1.92 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.57 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.62 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.66 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.77 (2H, t, J = 5.5 Hz), 8.29 (1H, brs), 8.94 (1H, brs);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{ON}_3\text{S}$ 226.1014, found 226.1019;

MS (FAB) m/z : 226 $[M+H]^+$, 209, 192, 165, 65, 51.

(30b) 4-(1, 4-オキサゼパン-4-イル)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

(2Z)-2-シアノ-3-(イソブチルアミノ)ブタ-2-エンチオアミドに代えて、実施例30(30a)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-(1, 4-オキサゼパン-4-イル)ブタ-2-エンチオアミドを用い、実施例5(5b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

白色粉末

Mp 228-233°C (decomposition);

IR (KBr) ν_{max} 3119, 2952, 2210, 1625, 1520, 1252, 1117, 928, 780 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.89-1.94 (2H, m), 3.67 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.77-3.79 (2H, m), 3.33-3.37 (4H, m), 6.44 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.42 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 12.59 (1H, brs);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ON}_3\text{S}$ 235.0779, found 235.0790;

MS (EI) m/z : 235 $[M]^+$, 204, 190, 177, 164, 150, 136, 108, 76, 70, 41.

(30c) 3-アミノ-4-(1, 4-オキサゼパン-4-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

4-(イソブチルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルに代えて、実施例30(30b)で製造した4-(1, 4-オキサゼパン-4-イル)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用い、実施例5(5c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

白色粉末

Mp 175-176 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3445, 3301, 3141, 1671, 1585, 1497, 1370, 1153, 1060, 940 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.99-2.05 (2H, m), 3.30-3.34 (4H, m), 3.78-3.84 (4H, m), 7.05 (2H, brs), 7.08-7.10 (3H, m), 8.41 (1H, d, $J = 5.5$ Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}_3\text{S}$ 293.1073, found 293.1067;

MS (FAB) m/z : 293 $[M+H]^+$, 276, 237, 183, 165, 120, 65;

Anal. Calcd for $C_{13}H_{16}N_4O_2S \cdot 0.28H_2O$: C, 52.50; H, 5.61; N, 18.84; S, 10.78.

Found: C, 52.32; H, 5.41; N, 19.03, S, 10.77.

[0200] (実施例31) 3-アミノ-4-(4-フェニルピペリジン-1-イル)チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-26)

(31a) (2Z)-2-シアノ-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンチオアミド

イソブチルアミンの代わりに4-フェニルピペリジンを用いて、実施例5(5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

淡黄色粉末

Mp 171-172 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3389, 3263, 3162, 2185, 1599, 1535, 1364, 1232, 980, 855, 764, 701 cm^{-1} ;

1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.69-1.86 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.83-2.91 (1H, m), 3.22 (2H, t, J = 12.1 Hz), 3.76 (2H, d, J = 12.1 Hz), 7.19-7.83 (5H, m), 8.28 (1H, brs), 8.98 (1H, brs);

HRMS m/z calcd for $C_{16}H_{20}N_3S$ 286.1378, found 286.1372;

MS (FAB) m/z: 286 $[M+H]^+$, 252, 227, 186, 80, 56, 41;

Anal. Calcd for $C_{16}H_{19}N_3S$: C, 67.33; H, 6.71; N, 14.72; S, 11.23. Found: C, 67.10; H, 6.75; N, 14.65, S, 11.17.

(31b) (2Z)-2-シアノ-N-[(1E)-(ジメチルアミノ)メチレン]-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンチオアミド

実施例31(31a)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンチオアミド(373mg, 1.3mmol)とN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(312mg, 2.6mmol)をエタノール(12mL)に混合し18時間攪拌した。析出した固体を濾取し、446mg(収率70%)の標記化合物を得た。

黄色粉末

Mp 151-152 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 2920, 2182, 1614, 1520, 1333, 1289, 1191, 975, 767, 704 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 1.79–1.91 (4H, m), 2.55 (3H, s), 2.94–3.00 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.30–3.36 (2H, m), 3.93 (2H, d, $J = 13.7$ Hz), 7.20–7.83 (5H, m), 8.55 (1H, s);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{S}$ 341.1800, found 341.1797;

MS (FAB) m/z : 341 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 273, 246, 200, 165, 63;

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{S}\cdot 0.26\text{H}_2\text{O}$: C, 66.11; H, 7.16; N, 16.23; S, 9.29. Found: C, 66.15; H, 6.97; N, 16.14, S, 8.99.

(31c) 3-アミノ-4-(4-フェニルピペリジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例31(31b)で製造した(2Z)-2-シアノ-N-[(1E)-(ジメチルアミノ)メチレン]-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンチオアミド(299mg, 0.88mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(1.8mL)溶液を80°Cにて15分間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、8N水酸化ナトリウム水溶液(0.37mL)と2-クロロアセトアミド(99mg, 1.1mmol)を加えた。混合物を室温にて1時間攪拌後、水と酢酸エチルを加えた。析出した固体を濾取し、310mgの標記化合物(収率58%)を得た。

淡黄色晶

Mp 226–233 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3445, 3315, 3130, 1647, 1580, 1501, 1371, 1229, 1052, 959, 701 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 1.90 (2H, d, $J = 11.7$ Hz), 2.03 (2H, q, $J = 11.7$ Hz), 2.70 (1H, t, $J = 11.7$ Hz), 2.82–2.91 (2H, m), 3.45 (2H, d, $J = 11.7$ Hz), 7.02 (2H, brs), 7.07 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.10 (2H, brs), 7.22 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.33 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.38 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.46 (1H, d, $J = 5.4$ Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ON}_4\text{S}$ 352.1358, found 352.1358;

MS (FAB) m/z : 353 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 273, 246, 200, 165, 63.

[0201] (実施例32) 3-アミノ-4-(1-オキシチオモリホリン-4-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-45)

実施例24(24c)で製造した3-アミノ-4-(チオモリホリン-4-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(73mg, 0.25mmol)をメタノールに溶解し過ヨウ素酸ナトリウム(59mg, 0.28mmol)の水溶液(1mL)を加えた。室温で一時間攪拌後、反応液に飽和食塩水を加え、水層を塩化メチレン/2-プロパノール(4:1)混合溶媒で抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残留物をエーテルで洗浄し78mg(収率92%)の標記化合物を得た。

淡黄色粉末

Mp 165-172 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3431, 3323, 3183, 1649, 1589, 1500, 1375, 1057, 933 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 2.95-3.04 (2H, m), 3.21-3.32 (4H, m), 3.52-3.57 (2H, m), 6.99 (2H, brs), 7.15 (3H, brs), 8.48 (1H, d, $J = 5.4$ Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}_2$ 310.0558, found 310.0555;

MS (EI) m/z : 310 [M^+], 278, 261, 244, 230, 202, 189, 176, 148, 122, 101, 76.

[0202] (実施例33) 3-アミノ-4-(1, 4-チアゼパン-4-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-46)

(33a) (2Z)-2-シアノ-3-(1, 4-チアゼパン-4-イル)ブタ-2-エンチオアミド

インブチルアミンの代わりにホモチオモルホリン(J. Org. Chem., 25, 1953-1956(1960))を用いて、実施例5(5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

白色粉末

Mp 138-142 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3438, 23284, 3173, 1597, 1533, 1409, 1251, 867, 569 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.95-2.01 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.67 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 2.94 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.65 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.70 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 8.46 (1H, brs), 9.07 (1H, brs);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}_2$ 241.0707, found 241.0707;

MS (EI) m/z : 241 [M^+], 208, 182, 142, 135, 121, 96, 68, 59, 43;

Anal. Calcd for $C_{10}H_{15}N_3S_2$: C, 49.76; H, 6.26; N, 17.41; S, 26.57. Found: C, 49.47; H, 6.32; N, 17.14, S, 26.48.

(33b) 4-(1, 4-チアゼパン-4-イル)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

(2Z)-2-シアノ-3-(イソブチルアミノ)ブタ-2-エンチオアミドに代えて、実施例33(33a)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-(1, 4-チアゼパン-4-イル)ブタ-2-エンチオアミドを用い、実施例5(5b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

黄色粉末

Mp 265-270 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3115, 2949, 2207, 1625, 1524, 1256, 1136, 943, 788 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.96 (2H, quint, $J = 5.5$ Hz), 2.62 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 2.90 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.97 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 4.04 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 6.42 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 12.48 (1H, brs);

HRMS m/z calcd for $C_{11}H_{13}N_3S_2$ 251.0551, found 251.0553;

MS (EI) m/z : 251 [M^+], 236, 223, 204, 190, 177, 164, 150, 136, 108, 60;

Anal. Calcd for $C_{11}H_{13}N_3S_2$: C, 52.56; H, 5.21; N, 16.72; S, 25.51. Found: C, 52.41; H, 5.37; N, 17.01, S, 25.62.

(33c) 3-アミノ-4-(1, 4-チアゼパン-4-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

4-(イソブチルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルに代えて、実施例33(33b)で製造した4-(1, 4-チアゼパン-4-イル)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用い、実施例5(5c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

淡黄色粉末

Mp 171-174 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3416, 3302, 3171, 1645, 1582, 1498, 1367, 1259, 1125, 481 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 1.94-1.99 (2H, m), 2.76 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 2.98

(2H, t, J = 5.9 Hz), 3.29–3.32 (2H, m), 3.44–3.46 (2H, m), 7.07 (2H, brs), 7.20 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.41 (2H, brs), 8.46 (1H, d, J = 5.4 Hz);

HRMS m/z calcd for $C_{13}H_{16}ON_4S_2$ 308.0765, found 308.0767;

MS (EI) m/z: 308 $[M]^+$, 276, 244, 230, 202, 188, 176, 148, 122, 78, 45;

Anal. Calcd for $C_{13}H_{16}N_4OS_2 \cdot 0.66H_2O$: C, 48.75; H, 5.45; N, 17.49. Found: C, 48.44; H, 5.38; N, 17.79.

[0203] (実施例34) 3-アミノ-4-(1-オキソ-1, 4-チアゼパン-4-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-47)

3-アミノ-4-(チオモリホリン-4-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミドに代えて実施例33(33c)で製造した3-アミノ-4-(1, 4-チアゼパン-4-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミドを用い、実施例32に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

淡黄色粉末

Mp 111–119 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3432, 3321, 1648, 1590, 1499, 1368, 1035 cm^{-1} ;

1H NMR($CDCl_3$, 500 MHz) δ 2.03–2.11 (1H, m), 2.59–2.67 (1H, m), 2.98–3.11 (2H, m), 3.19–3.30 (2H, m), 3.36–3.54 (3H, m), 3.91–3.96 (1H, m), 5.30 (2H, brs), 7.00 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.15 (2H, brs), 8.53 (1H, d, J = 4.9 Hz);

HRMS m/z calcd for $C_{13}H_{17}O_2N_4S_2$ 325.0793, found 325.0774;

MS (FAB) m/z: 325 $[M+H]^+$, 273, 178, 165, 51;

[0204] (実施例35) 3-アミノ-4-(3-フェニルピペリジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-25)

(35a) (2Z)-2-シアノ-3-(3-フェニルピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンチオアミド

イソブチルアミンの代わりに3-フェニルピペリジンを用いて、実施例5(5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

淡褐色粉末

Mp 159–162°C (decomposition);

IR (KBr) ν_{\max} 3307, 3184, 2190, 1600, 1533, 1412, 1260, 978, 850, 703 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 1.65–1.94 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.85–2.91 (1H, m), 3.12–3.19 (2H, m), 3.63 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 3.74 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 7.22–7.33 (5H, m), 8.30 (1H, brs), 8.99 (1H, brs);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{S}$ 285.1299, found 285.1286;

MS (EI) m/z : 285 [M^+], 251, 226, 186, 160, 135, 109, 104, 91, 59;

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{S}$: C, 67.33; H, 6.71; N, 14.72; S, 11.23. Found: C, 67.25; H, 6.81; N, 14.53, S, 11.04.

(35b) 4-(3-フェニルピペリジン-1-イル)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

(2Z)-2-シアノ-3-(イソブチルアミノ)ブター-2-エンチオアミドに代えて、実施例35(35a)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-(3-フェニルピペリジン-1-イル)ブター-2-エンチオアミドを用い、実施例5(5b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

淡褐色粉末

Mp 236–238°C (decomposition);

IR (KBr) ν_{\max} 3118, 2939, 2208, 1622, 1515, 1449, 1309, 1251, 1164, 974, 758, 700 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 1.64–1.98 (4H, m), 2.84–2.90 (1H, m), 3.18–3.22 (2H, m), 4.12–4.15 (2H, m), 6.55 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.22–7.86 (5H, m), 7.46 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 12.66 (1H, brs);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{S}$ 296.1222, found 296.1196;

MS (FAB) m/z : 296 [$\text{M}+\text{H}^+$], 273, 242, 165, 65, 51;

(35c) 3-アミノ-4-(3-フェニルピペリジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

4-(イソブチルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルに代えて、実施例35(35b)で製造した4-(3-フェニルピペリジン-1-イル)-2

ーチオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用い、実施例5 (5c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

淡黄色粉末

Mp 267-269 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3444, 3328, 3173, 2932, 1643, 1578, 1500, 1370, 1247, 1053, 966, 700 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 1.58-1.73 (1H, m), 1.86-2.02 (3H, m), 2.73-2.80 (2H, m), 3.09-3.16 (1H, m), 3.38-3.41 (2H, m), 6.99 (2H, brs), 7.06 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.12 (2H, brs), 7.20-7.33 (5H, m), 8.43 (1H, d, $J = 5.1$ Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS}$ 352.1358, found 352.1360;

MS (EI) m/z : 352 [M^+], 334, 307, 274, 252, 233, 202, 176, 91, 77, 73;

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS} \cdot 0.34\text{H}_2\text{O}$: C, 63.64; H, 5.81; N, 15.62; S, 8.94. Found: C, 63.32; H, 5.57; N, 15.87, S, 8.69.

[0205] (実施例36) 3-アミノ-4-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-27)

(36a) (2Z)-2-シアノ-3-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンチオアミド

イソブチルアミンの代わりに3-ヒドロキシピペリジンを用いて、実施例5 (5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

淡黄色粉末

Mp 159-162°C (decomposition);

IR (KBr) ν_{max} 3287, 2939, 2184, 1601, 1539, 1407, 1261, 1071, 859 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.42-1.52 (2H, m), 1.74-1.86 (2H, m), 2.27 (3H, s), 3.03 (1H, dd, $J = 7.8, 13.3$ Hz), 3.11-3.16 (1H, m), 3.44 (1H, dd, $J = 3.4, 13.3$ Hz), 3.59-3.64 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J = 4.7$ Hz), 8.14 (1H, brs), 8.91 (1H, brs);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{OS}$ 226.1014, found 226.1024;

MS (FAB) m/z : 226 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 192, 171, 65;

Anal. Calcd for $C_{10}H_{15}N_3OS \cdot 0.04H_2O$: C, 53.14; H, 6.72; N, 18.59; S, 14.19.

Found: C, 53.00; H, 6.52; N, 18.47, S, 14.15.

(36b) 4-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

(2Z)-2-シアノ-3-(イソブチルアミノ)ブタ-2-エンチオアミドに代えて、実施例36(36a)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンチオアミドを用い、実施例5(5b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

褐色粉末

Mp 202-206 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3119, 2945, 2208, 1625, 1522, 1251, 1173, 995, 962, 773 cm^{-1} ;

1H NMR(DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 1.46-1.53 (2H, m), 1.79-1.88 (2H, m), 3.29 (1H, dd, J = 7.8, 13.2 Hz), 3.39-3.44 (1H, m), 3.60-3.71 (2H, m), 3.80 (1H, dd, J = 3.4, 13.2 Hz), 6.48 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 7.8 Hz), 12.59 (1H, brs).

(36c) 3-アミノ-4-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

4-(イソブチルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルに代えて、実施例36(36b)で製造した4-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用い、実施例5(5c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

黄色粉末

Mp 208-211 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3325, 1633, 1594, 1501, 1374, 1243, 959 cm^{-1} ;

1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.60-2.02 (4H, m), 3.16-3.96 (5H, m), 6.38 (2H, brs), 6.99 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.05 (2H, brs), 8.40 (1H, d, J = 5.1 Hz);

HRMS m/z calcd for $C_{13}H_{16}O_2N_2S$ 292.0994, found 292.1013;

MS (EI) m/z: 292 [M^+], 274, 256, 252, 218, 201, 176, 148, 128, 122, 43;

Anal. Calcd for $C_{13}H_{16}N_2O_2S \cdot 0.16H_2O$: C, 52.89; H, 5.57; N, 18.98; S, 10.86.

Found: C, 53.11; H, 5.55; N, 18.61, S, 10.86.

- [0206] (実施例37) tert-ブチル 4-[3-アミノ-2-(アミノカルボニル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシラート(例示化合物番号3-75)
 (37a) tert-ブチル 4-[(1Z)-3-アミノ-2-シアノ-1-メチル-3-チオキソプロプ-1-エニル]ピペラジン-1-カルボキシラート

プロピルアミンに代えてtert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシラートを用い、実施例4(4a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率40%。

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.41 (9H, s), 2.27 (3H, s), 3.36-3.46 (8H, m), 8.36 (1H, s), 9.06 (1H, s).

- (37b) tert-ブチル 4-(3-シアノ-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート

(2Z)-2-シアノ-3-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンチオアミドに代えて、実施例37(37a)で製造したtert-ブチル 4-[(1Z)-3-アミノ-2-シアノ-1-メチル-3-チオキソプロプ-1-エニル]ピペラジン-1-カルボキシラートを用い、実施例1(1b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率69%。

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.49 (9H, s), 3.44-3.49 (4H, m), 3.61-3.66 (4H, m), 6.45 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.49 (1H, d, $J = 7.4$ Hz).

- (37c) tert-ブチル 4-[3-アミノ-2-(アミノカルボニル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシラート

4-(ジメチルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルに代えて、実施例37(37b)で製造したtert-ブチル 4-(3-シアノ-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラートを用い、実施例1(1c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。収率90%。

。

Mp 198-203 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3428, 3323, 3176, 2974, 1693, 1649, 1584, 1501, 1367, 1241, 1169,

1124, 976, 959, 825, 770 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.42 (9H, s), 3.25(4H, s), 3.29 (4H, s), 6.95 (2H, br s), 7.03 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.12 (2H, br s), 8.45 (1H, d, $J = 5.4$ Hz);

MS (FAB) m/z : 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$: C, 53.33; H, 6.21; N, 18.29; S, 8.37. Found: C, 53.14; H, 5.86; N, 18.06; S, 8.41.

[0207] (実施例38) 3-アミノ-4-ピペラジン-1-イルチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド 二塩酸塩(例示化合物番号3-1)

実施例37(37c)で製造したtert-ブチル 4-[3-アミノ-2-(アミノカルボニル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート(326mg, 0.86mmol)を1, 4-ジオキサン(10mL)に懸濁し、4N塩酸-ジオキサン(4mL)を加え2時間攪拌した。溶媒を留去後、得られた黄色個体を真空乾燥して標記化合物(316mg, 収率100%)を得た。

Mp 270-280 $^{\circ}\text{C}$;

IR (KBr) ν_{max} 3320, 3180, 2925, 2770, 2717, 1648, 1604, 1446, 1395, 1259, 1059, 973, 906, 797, 556, 540, 516 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 3.58-4.28 (8H, br s), 7.125 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.24 (2H, br s), 8.525 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 9.45 (2H, br s);

MS (FAB) m/z : 278 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3\cdot 2\text{HCl}\cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 39.14; H, 5.20; N, 19.02. Found: C, 38.99; H, 5.13; N, 18.77.

[0208] (実施例39) 3-アミノ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-2)

(39a) (2Z)-2-シアノ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ブタ-2-エンチオアミド

プロピルアミンに代えて1-メチルピペラジンをを用い、実施例4(4a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率85%。

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.18 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.38 (4H, m), 3.35

(4H, m), 8.29 (1H, br s), 8.99 (1H, br s).

(39b) 3-アミノ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例39(39a)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ブター-2-エンチオアミド(301mg, 1.34mmol)とジメチルホルムアミドジメチルアセタール(0.53mL, 4.01mmol)をトルエン(5mL)に懸濁し、加熱還流下3分間撹拌した。室温まで冷却後、溶媒を留去し得られた残留物に1N水酸化ナトリウム水溶液(3.50mL)を加え30分間加熱還流した。室温まで冷却後、4N塩酸—ジオキサン溶液(5mL)を加え、溶液のpH値を3程度に調整した。混合物を減圧下濃縮し、得られた残留物に2-クロロアセトアミド(126mg, 1.35mmol)、8N水酸化ナトリウム水溶液(2.5mL)、ジメチルホルムアミド(5mL)を加え3時間撹拌した。反応混合物に水(10mL)を加え、1週間静置した。生成した固体をろ過し、標記化合物(99mg, 収率26%)を得た。

Mp 260–263 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3502, 3424, 3322, 3161, 2939, 2801, 1653, 1588, 1502, 1451, 1371, 1344, 1288, 1246, 1199, 973, 819, 737, 683, 625, 476 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.26 (3H, s), 2.40–2.72 (4H, br s), 2.85–3.22 (4H, br s), 6.89 (2H, br s), 7.00 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.07 (2H, s), 8.41 (1H, d, $J = 5.5$ Hz);

MS (FAB) m/z : 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{OS} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$: C, 52.61; H, 5.98; N, 23.60; S, 10.80. Found: C, 52.62; H, 5.79; N, 23.63; S, 10.92.

[0209] (実施例40) 3-アミノ-4-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-3)

(40a) (2Z)-2-シアノ-3-(4-エチルピペラジン-1-イル)ブター-2-エンチオアミド

プロピルアミンに代えて1-エチルピペラジンをを用い、実施例4(4a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率67%。

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.00 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.25 (3H, s), 2.36 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 2.49 (4H, m), 3.36 (4H, m), 8.29 (1H, br s), 8.99 (1H, br s).

(40b) 3-アミノ-4-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例40(40a)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-(4-エチルピペラジン-1-イル)ブター-2-エンチオアミド(299mg, 1.25mmol)とジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(0.50mL, 3.77mmol)をトルエン(5mL)に懸濁し、加熱還流下、3分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を留去し得られた残留物に1N水酸化ナトリウム水溶液(3.50mL)を加え40分間加熱還流した。室温まで冷却後、4N塩酸-ジオキサン溶液(2mL)を加え、溶液のpH値を4程度に調整した。混合物を減圧下濃縮し、得られた残留物に、2-クロロアセトアミド(118mg, 1.27mmol)、8N水酸化ナトリウム水溶液(2.5mL)、ジメチルホルムアミド(5mL)を加え3時間攪拌した。反応混合物に水(10mL)を加え、1日静置後、生成した固体をろ過し、標記化合物(123mg, 収率32%)を得た。

Mp 218-219 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3425, 3316, 3173, 2968, 2821, 1644, 1581, 1503, 1448, 1375, 1346, 1243, 1136, 975, 826, 770, 735, 542, 478 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.04 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.415 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 2.46-3.24 (8H, br s), 6.89 (2H, s), 7.015 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.08 (2H, s), 8.415 (1H, d, $J = 5.5$ Hz);

MS (FAB) m/z : 306 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{OS}\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 53.48; H, 6.41; N, 22.27; S, 10.20. Found: C, 53.54; H, 6.05; N, 22.17; S, 10.27.

[0210] (実施例41) 3-アミノ-4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-5)

(41a) (2Z)-2-シアノ-3-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)ブター-2-エンチオアミド

プロピルアミンに代えて1-イソプロピルピペラジンをを用い、実施例4(4a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率67%。

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 0.955 (6H, d, J = 6.7 Hz), 2.25 (3H, s), 2.36 (2H, q, J = 7.0 Hz), 2.48 (4H, m), 2.65 (1H, m), 3.34 (4H, m), 8.25 (1H, br s), 8.94 (1H, br s).

(41b) 3-アミノ-4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例41(41a)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)ブター-2-エンチオアミド(299mg, 1.18mmol)とジメチルホルムアミドジメチルアセタール(0.47mL, 3.56mmol)をトルエン(5mL)に懸濁し、加熱還流下3分間攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を留去し得られた残留物に1N水酸化ナトリウム水溶液(3.50mL)を加え40分間加熱還流した。室温まで冷却後、1N塩酸(5mL)を加え、溶液のpH値を4程度に調整した。生成した固体をろ過により除去し、得られたろ液を減圧下濃縮した。残留物に、2-クロロアセトアミド(153mg, 1.64mmol)、8N水酸化ナトリウム水溶液(5mL)、ジメチルホルムアミド(1.5mL)を加え3時間攪拌した。反応混合物に水(10mL)を加え、生成した固体をろ過し、ジイソプロピルエーテル(4x3mL)で洗浄し標記化合物(137mg, 収率28%)を得た。

Mp 240-243 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3413, 3322, 3121, 2964, 2827, 1660, 1584, 1502, 1448, 1376, 1345, 1245, 1176, 1134, 982, 820, 766, 741, 646, 486 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.015 (6H, d, J = 6.3 Hz), 2.40-3.40 (9H, br s), 6.90 (2H, br s), 7.00 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.06 (2H, s), 8.40 (1H, d, J = 5.1 Hz);

MS (FAB) m/z : 319 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{OS}\cdot 0.19\text{H}_2\text{O}$: C, 55.80; H, 6.67; N, 21.69; S, 9.93. Found: C, 55.82; H, 6.53; N, 21.63; S, 10.06.

[0211] (実施例42) 3-アミノ-4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-9)

(42a) (2Z)-2-シアノ-3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)ブター-2-エン

チオアミド

プロピルアミンに代えて1-フェニルピペラジンをを用い、実施例4(4a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率60%。

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.31 (3H, s), 3.27 (4H, m), 3.51 (4H, m), 6.78 (1H, t, J = 7.1 Hz), 6.92 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.21 (2H, m), 8.36 (1H, s), 9.05 (1H, s).

(42b) 4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

(2Z)-2-シアノ-3-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンチオアミドに代えて、実施例42(42a)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)ブタ-2-エンチオアミドを用い、実施例1(1b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率77%。

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 3.31 (4H, m), 3.80 (4H, m), 6.535 (1H, d, J = 6.6 Hz), 6.79 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.93 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.14-7.25 (2H, m), 7.50 (2H, dd, J = 6.9, 7.4 Hz).

(42c) 3-アミノ-4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

4-(ジメチルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルに代えて、実施例42(42b)で製造した4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用い、実施例1(1c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。収率75%。

Mp 250-252 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3438, 3318, 3176, 2832, 1645, 1596, 1579, 1447, 1377, 1343, 1238, 1136, 1135, 978, 914, 831, 762, 733, 693, 626, 484 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.89-3.71 (8H, br s), 6.70 (1H, t, J = 7.1 Hz), 6.93 (2H, s), 6.99 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.07 (2H, d, J = 5.5 Hz), 7.10 (2H, s), 7.22 (2H, dd, J = 7.4, 8.6 Hz), 8.44 (1H, d, J = 5.5 Hz);

MS (FAB) m/z : 353 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $C_{18}H_{19}N_5OS \cdot 0.26H_2O$: C, 60.37; H, 5.49; N, 19.56; S, 8.95. Found: C, 60.18; H, 5.33; N, 19.55; S, 9.02.

[0212] (実施例43) 3-アミノ-4-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-6)

(43a) (2Z)-3-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-2-シアノブター-2-エンチオアミド

プロピルアミンに代えて1-ベンジルピペラジンをを用い、実施例4(4a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率33%。

1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.25 (3H, s), 2.44 (4H, m), 3.37 (4H, m), 3.50 (2H, s), 7.22-7.34 (5H, m), 8.30 (1H, s), 8.98 (1H, s).

(43b) 4-(4-ベンジルピペラジン-4-イル)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

(2Z)-2-シアノ-3-(ジメチルアミノ)ブター-2-エンチオアミドに代えて実施例42(42a)で製造した(2Z)-3-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-2-シアノブター-2-エンチオアミドを用い、実施例1(1b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率78%。

1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.49 (4H, m), 3.51 (2H, s), 3.61 (4H, m), 6.45 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.20-7.34 (5H, m), 7.50 (1H, d, $J = 7.4$ Hz).

(43c) 3-アミノ-4-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

4-(ジメチルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルに代えて、実施例42(42b)で製造した4-(4-ベンジルピペラジン-4-イル)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用い、実施例1(1c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。収率75%。

Mp 241-242 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3435, 3398, 3322, 3128, 2828, 1656, 1585, 1503, 1452, 1373, 1348, 1250, 1232, 1132, 1061, 1009, 973, 826, 742, 699, 627, 551, 487 cm^{-1} ;

1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.42-3.22 (8H, br s), 3.55 (1H, s), 6.89 (2H, s),

7.02 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.07 (2H, s), 7.20–7.34 (5H, s), 8.415 (1H, d, J = 5.1 Hz);

MS (FAB) m/z: 367 [M+H]⁺;

Anal. Calcd for C₁₉H₂₁N₅OS: C, 62.10; H, 5.76; N, 19.06; S, 8.73. Found: C, 61.96; H, 5.63; N, 18.76; S, 8.75.

[0213] (実施例44) 3-アミノ-4-(4-ピリミジン-2-イルピペラジン-1-イル)チエノ
[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-69)

(44a) (2Z)-2-シアノ-3-(4-ピリミジン-2-イルピペラジン-1-イル)ブタ
-2-エンチオアミド

プロピルアミンに代えて1-ピリミジン-2-イルピペラジンをを用い、実施例4(4a)に
記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率87%。

¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 2.31 (3H, s), 3.51 (4H, m), 3.83 (4H, m), 6.66
(1H, t, J = 4.7 Hz), 8.32 (1H, s), 6.92 (2H, d, J = 4.7 Hz), 9.03 (1H, s).

(44b) 4-(4-ピリミジン-2-イルピペラジン-1-イル)-2-チオキソ-1, 2-
ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

(2Z)-2-シアノ-3-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンチオアミドに代えて、実施
例44(44a)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-(4-ピリミジン-2-イルピペラジン
-1-イル)ブタ-2-エンチオアミドを用い、実施例1(1b)に記載された方法と同様
に反応を行ない、標記化合物を得た。収率77%。

¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 3.785 (4H, m), 3.89 (4H, m), 6.53 (1H, d, J = 7.4
Hz), 6.69 (1H, t, J = 4.3 Hz), 7.52 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.50 (2H, d, J = 4.7 Hz),
12.74 (1H, br s).

(44c) 3-アミノ-4-(4-ピリミジン-2-イルピペラジン-1-イル)チエノ[2, 3-
b]ピリジン-2-カルボキサミド

4-(ジメチルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルに
代えて、実施例44(44b)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-(4-ピリミジン-2-イ
ルピペラジン-1-イル)ブタ-2-エンチオアミドを用い、実施例1(1c)に記載され
た方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。収率69%。

Mp 280 °C (decomposition);

IR (KBr) ν_{max} 3439, 3317, 3141, 2835, 1648, 1582, 1548, 1500, 1466, 1359, 1241, 1133, 974, 797, 486 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.72–3.65 (8H, br s), 6.66 (1H, t, $J = 4.7$ Hz), 6.99 (2H, br s), 7.05 (2H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.11 (2H, br s), 8.39 (2H, d, $J = 4.7$ Hz), 8.43 (1H, d, $J = 5.5$ Hz);

MS (FAB) m/z : 356 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_5 \cdot 0.24\text{H}_2\text{O}$: C, 54.07; H, 4.82; N, 27.59; S, 9.02. Found: C, 53.59; H, 4.81; N, 27.03; S, 8.99.

[0214] (実施例45) 3-アミノ-4-(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-62)

(45a) (2Z)-2-シアノ-3-(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル)ブター-2-エンチオアミド

プロピルアミンに代えて1-ピリジン-2-イルピペラジンを用い、実施例4(4a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率92%。

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.32 (3H, s), 3.53 (4H, m), 3.65 (4H, m), 6.67 (1H, t, $J = 4.7$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.57 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 4.7$ Hz), 8.36 (1H, br s), 9.07 (1H, br s).

(45b) 4-(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

(2Z)-2-シアノ-3-(ジメチルアミノ)ブター-2-エンチオアミドに代えて、実施例45(45a)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル)ブター-2-エンチオアミドを用い、実施例1(1b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率43%。

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 3.70 (4H, m), 3.82 (4H, m), 6.53 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.72 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.52 (1H, t, $J = 6.7$ Hz), 7.64 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 12.73 (1H, br s).

(45c) 3-アミノ-4-(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル)チエノ[2, 3-

b]ピリジン-2-カルボキサミド

4-(ジメチルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルに代えて、実施例45(45b)で製造した4-(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用い、実施例1(1c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。収率77%。

Mp 266-270 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3438, 3317, 3142, 2834, 1674, 1590, 1582, 1501, 1435, 1369, 1345, 1133, 974, 774, 741, 620, 487 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.80-3.60 (8H, br s), 6.67 (1H, dd, $J = 5.1, 6.3$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.97 (2H, s), 7.06 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.11 (2H, s), 7.55 (1H, t, $J = 5.1$ Hz), 8.39 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 8.44 (1H, d, $J = 5.1$ Hz);

MS (FAB) m/z : 355 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{OS}$: C, 57.61; H, 5.12; N, 23.71; S, 9.05. Found: C, 57.25; H, 5.01; N, 23.35; S, 9.04.

[0215] (実施例46) 3-アミノ-4-[4-(4-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-34)

(46a) (2Z)-2-シアノ-3-[4-(4-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル]ブター-2-エンチオアミド

プロピルアミンに代えて1-(4-メチルフェニル)ピペラジンを用い、実施例4(4a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率70%。

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.20 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.20 (4H, m), 3.51 (4H, m), 6.83 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.02 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.35 (1H, s), 9.04 (1H, s).

(46b) 4-[4-(4-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

(2Z)-2-シアノ-3-(ジメチルアミノ)ブター-2-エンチオアミドに代えて、実施例46(46a)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-[4-(4-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル]ブター-2-エンチオアミドを用い、実施例1(1b)に記載された方法と同様

に反応を行ない、標記化合物を得た。収率77%。

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.21 (3H, s), 3.22 (4H, m), 3.79 (4H, m), 6.45 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.86 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.05 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.52 (1H, t, $J = 7.0$ Hz), 12.73 (1H, br s).

(46c) 3-アミノ-4-[4-(4-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

4-(ジメチルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルに代えて、実施例46(46b)で製造した4-[4-(4-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用い、実施例1(1c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。収率72%。

Mp 270 °C (decomposition);

IR (KBr) ν_{max} 3433, 3310, 3143, 2829, 1667, 1611, 1580, 1513, 1449, 1371, 1345, 1237, 1134, 1124, 974, 956, 812, 617, 482 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.20 (3H, s), 2.91-3.60 (8H, br s), 6.86-7.12 (9H, m), 8.42 (1H, d, $J = 5.5$ Hz);

MS (FAB) m/z : 367 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} \cdot 0.24\text{H}_2\text{O}$: C, 61.38; H, 5.82; N, 18.84; S, 8.62. Found: C, 61.58; H, 5.58; N, 18.84; S, 8.63.

[0216] (実施例47) 3-アミノ-4-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-12)

(47a) (2Z)-2-シアノ-3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]ブタ-2-エンチオアミド

プロピルアミンに代えて1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンをを用い、実施例4(4a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率73%。

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.31 (3H, s), 3.21 (4H, m), 3.52 (4H, m), 6.83 (2H, dd, $J = 4.7, 9.0$ Hz), 7.02 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 8.37 (1H, s), 9.06 (1H, s).

(47b) 4-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

(2Z)-2-シアノ-3-(ジメチルアミノ)ブター-2-エンチオアミドに代えて、実施例47(47a)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジーン-1-イル]ブター-2-エンチオアミドを用い、実施例1(1b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率74%。

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 3.24 (4H, m), 3.80 (4H, m), 6.56 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.98 (2H, dd, $J = 4.7, 9.4$ Hz), 7.08 (2H, t, $J = 8.9$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 7.4$ Hz).

(47c) 3-アミノ-4-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジーン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

4-(ジメチルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルに代えて、実施例47(47b)で製造した4-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジーン-1-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用い、実施例1(1c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。収率62%。

Mp 275 °C (decomposition);

IR (KBr) ν_{max} 3443, 3324, 3180, 2832, 1646, 1583, 1558, 1509, 1450, 1373, 1345, 1234, 1136, 977, 959, 826, 716, 553 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.93-3.75 (8H, br s), 6.96 (2H, s), 7.00-7.19 (7H, m), 8.48 (1H, d, $J = 5.1$ Hz);

MS (FAB) m/z : 371 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{OS} \cdot 0.19\text{H}_2\text{O}$: C, 57.67; H, 4.94; N, 18.68; S, 8.55. Found: C, 57.72; H, 4.72; N, 18.58; S, 8.53.

[0217] (実施例48) 3-アミノ-4-(4-ベンズヒドリルピペラジーン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド (例示化合物番号3-7)

(48a) (2Z)-3-(4-ベンズヒドリルピペラジーン-1-イル)-2-シアノブター-2-エンチオアミド

プロピルアミンに代えて1-ベンズヒドリルピペラジーンを用い、実施例4(4a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率90%。

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.22 (3H, s), 2.38 (4H, m), 3.41 (4H, m), 4.34 (1H, s), 7.18 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.28 (4H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.42 (4H, d, $J = 7.0$ Hz), 8.31 (1H, s), 8.98 (1H, s).

(48b) 4-(4-ベンズヒドリルピペラジーン-1-イル)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジーン-3-カルボニトリル

(2Z)-2-シアノ-3-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンチオアミドに代えて、実施例48(48a)で製造した(2Z)-3-(4-ベンズヒドリルピペラジーン-1-イル)-2-シアノブタ-2-エンチオアミドを用い、実施例1(1b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率84%。

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.44 (4H, m), 3.66 (4H, m), 4.38 (1H, s), 6.47 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.27-7.66 (10H, m).

(48c) 3-アミノ-4-(4-ベンズヒドリルピペラジーン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジーン-2-カルボキサミド

4-(ジメチルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジーン-3-カルボニトリルに代えて、実施例48(48b)で製造した4-(4-ベンズヒドリルピペラジーン-1-イル)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジーン-3-カルボニトリルを用い、実施例1(1c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。収率63%。

Mp 225-233 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3450, 3381, 3171, 2827, 1649, 1580, 1501, 1449, 1366, 1242, 1137, 979, 957, 835, 758, 706, 626, 473 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.20-3.40 (8H, br s), 4.38 (1H, s), 6.89 (1H, s), 7.07 (2H, m), 7.20 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.31 (5H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.47 (5H, d, $J = 7.4$ Hz), 8.44 (1H, d, $J = 5.5$ Hz);

MS (FAB) m/z : 444 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} \cdot 0.26\text{H}_2\text{O}$: C, 66.99; H, 5.74; N, 15.62; S, 7.15. Found: C, 67.07; H, 5.57; N, 15.36; S, 7.09.

[0218] (実施例49) 3-アミノ-4-[4-(4-メトキシフェニル)ピペラジーン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジーン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-47)

(49a) (2Z)-2-シアノ-3-[4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]ブター-2-エンチオアミド

プロピルアミンに代えて1-(4-メトキシフェニル)ピペラジンをを用い、実施例4(4a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率73%。

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6, 400 \text{ MHz}) \delta$ 2.31 (3H, s), 3.13 (4H, m), 3.52 (4H, m), 3.69 (3H, s), 6.84 (2H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 6.92 (2H, d, $J = 9.3 \text{ Hz}$), 8.39 (1H, s), 9.07 (1H, s).

(49b) 4-[4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

(2Z)-2-シアノ-3-(ジメチルアミノ)ブター-2-エンチオアミドに代えて、実施例49(49a)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-[4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]ブター-2-エンチオアミドを用い、実施例1(1b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率59%。

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6, 400 \text{ MHz}) \delta$ 3.14 (4H, m), 3.67 (3H, s), 3.77 (4H, m), 6.45 (1H, d, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 6.86 (2H, d, $J = 9.4 \text{ Hz}$), 7.05 (2H, d, $J = 9.4 \text{ Hz}$), 7.52 (1H, t, $J = 7.4 \text{ Hz}$).

(49c) 3-アミノ-4-[4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

4-(ジメチルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルに代えて、実施例49(49b)で製造した4-[4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用い、実施例1(1c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。収率79%。

Mp 275 °C (decomposition);

IR (KBr) ν_{max} 3435, 3311, 3160, 2957, 2831, 1664, 1609, 1511, 1449, 1373, 1346, 1242, 1182, 1136, 1035, 976, 959, 826, 740, 605, 480 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6, 400 \text{ MHz}) \delta$ 2.95-3.56 (8H, br s), 3.69 (1H, s), 6.3 (1H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 6.93 (2H, s), 6.95 (1H, d, $J = 9.4 \text{ Hz}$), 7.07 (1H, d, $J = 5.5 \text{ Hz}$), 7.09 (2H, s), 8.45 (1H, d, $J = 5.5 \text{ Hz}$);

MS (FAB) m/z: 384 [M+H]⁺;

Anal. Calcd for C₁₉H₂₁N₅O₂S•0.28H₂O: C, 58.74; H, 5.59; N, 18.03; S, 8.25. Found: C, 58.57; H, 5.42; N, 18.03; S, 8.03.

[0219] (実施例50) 3-アミノ-4-{4-[(2E)-3-フェニルプロパン-2-エンイル]ピペラジン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-8)

(50a) (2Z)-2-シアノ-3-{4-[(2E)-3-フェニルプロパン-2-エンイル]ピペラジン-1-イル}ブタン-2-エンチオアミド

プロピルアミンに代えて1-[(2E)-3-フェニルプロパン-2-エンイル]ピペラジンをを用い、実施例4(4a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率38%。

¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 2.27 (3H, s), 2.50 (4H, m), 3.14 (2H, d, J = 5.9 Hz), 3.40 (4H, m), 3.69 (3H, s), 6.30 (1H, dt, J = 6.6, 16.0 Hz), 6.56 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.32 (2H, t, J = 7.0 Hz), 7.44 (2H, d, J = 7.0 Hz), 8.32 (1H, s), 9.01 (1H, s).

(50b) 4-{4-[(2E)-3-フェニルプロパン-2-エンイル]ピペラジン-1-イル}-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

(2Z)-2-シアノ-3-(ジメチルアミノ)ブタン-2-エンチオアミドに代えて、実施例50(50a)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-{4-[(2E)-3-フェニルプロパン-2-エンイル]ピペラジン-1-イル}ブタン-2-エンチオアミドを用い、実施例1(1b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率84%。

¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 2.85-4.44 (10H, m), 6.28 (1H, dt, J = 7.8, 14.8 Hz), 6.55 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.79 (1H, d, J = 14.9 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.37 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.48 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.57 (1H, t, J = 6.7 Hz), 12.91 (1H, s).

(50c) 3-アミノ-4-{4-[(2E)-3-フェニルプロパン-2-エンイル]ピペラジン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

4-(ジメチルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルに

代えて、実施例50(50b)で製造した4-{4-[(2E)-3-フェニルプロパン-2-エニル]ピペラジン-1-イル}-2-チオキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用い、実施例1(1c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。収率60%。

Mp 225-227 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3433, 3319, 3184, 3024, 2832, 2811, 1649, 1578, 1501, 1448, 1369, 1347, 1129, 971, 823, 736, 693, 627, 470 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.42-3.81 (8H, br s), 3.19 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 6.32 (1H, dt, $J = 6.6, 16.0$ Hz), 6.55 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 6.90 (2H, s), 7.02 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 7.07 (2H, s), 7.21 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.30 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.43 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 8.41 (1H, d, $J = 5.1$ Hz);

MS (FAB) m/z : 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{OS}\cdot 0.46\text{H}_2\text{O}$: C, 62.78; H, 6.00; N, 17.43; S, 7.98. Found: C, 62.45; H, 5.70; N, 17.32; S, 7.94.

[0220] (実施例51) 3-アミノ-4-(4-ベンゾイルピペラジン-1-イル)チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-73)

実施例38で製造した3-アミノ-4-ピペラジン-1-イルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド 二塩酸塩(99.7mg, 0.28mmol)を1,4-ジオキサン(5mL)に懸濁し、塩化ベンゾイル(37 μL , 0.31mmol)、トリエチルアミン(44 μL , 0.31mmol)を加え12時間攪拌した。溶媒を留去し、水(15mL)を加え数時間放置した後、生成した茶色固体をろ過、真空乾燥し、標記化合物(31.8mg, 収率29%)を得た。

Mp >300 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3437, 3325, 3182, 2923, 2856, 1635, 1598, 1567, 1495, 1411, 1284, 1244, 1013, 974, 720, 675, 482 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.95-3.66 (8H, br s), 6.99 (2H, s), 7.07 (1H, s), 7.15 (2H, s), 7.42-7.57 (3H, m), 7.96 (2H, m), 8.48 (1H, s);

MS (FAB) m/z : 382 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0221] (実施例52) 3-アミノ-4-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジーン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-17)

(52a) (2Z)-3-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジーン-1-イル]-2-シアノブター-2-エンチオアミド

プロピルアミンに代えて1-(4-クロロフェニル)ピペラジーンを用い、実施例4(4a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率73%。

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.31 (3H, s), 3.29 (4H, m), 3.53 (4H, m), 6.95 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.39 (1H, s), 9.10 (1H, s).

(52b) 4-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジーン-1-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

(2Z)-2-シアノ-3-(ジメチルアミノ)ブター-2-エンチオアミドに代えて、実施例52(52a)で製造した(2Z)-3-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジーン-1-イル]-2-シアノブター-2-エンチオアミドを用い、実施例1(1b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率74%。

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 3.31 (4H, m), 3.79 (4H, m), 6.52 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.93 (2H, d, $J = 9.4$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.50 (1H, m);

(52c) 3-アミノ-4-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジーン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

4-(ジメチルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルに代えて、実施例52(52b)で製造した4-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジーン-1-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用い、実施例1(1c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。収率50%。

Mp 297 °C (decomposition);

IR (KBr) ν_{max} 3423, 3317, 3164, 2975, 2832, 1669, 1649, 1580, 1496, 1449, 1370, 1343, 1238, 1137, 1106, 976, 962, 819, 609, 487 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.95-3.66 (8H, br s), 6.94 (2H, s), 7.01 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.065 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.11 (2H, s), 7.25 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.445 (1H, d, $J = 5.4$ Hz);

MS (FAB) m/z : 388 $[M+H]^+$;

Anal. Calcd for $C_{18}H_{18}ClN_5OS$: C, 55.74; H, 4.68; N, 18.06; S, 8.27. Found: C, 55.43; H, 4.75; N, 17.98; S, 8.12.

[0222] (実施例53) 3-アミノ-4-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-45)

(53a) (2Z)-2-シアノ-3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]ブター-2-エンチオアミド

プロピルアミンに代えて1-(2-メトキシフェニル)ピペラジンをを用い、実施例4(4a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率68%。

1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.31 (3H, s), 3.05 (4H, m), 3.51 (4H, m), 3.80 (3H, s), 6.85-7.04 (4H, m), 8.39 (1H, s), 9.08 (1H, s).

(53b) 4-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

(2Z)-2-シアノ-3-(ジメチルアミノ)ブター-2-エンチオアミドに代えて、実施例53(53a)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]ブター-2-エンチオアミドを用い、実施例1(1b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率76%。

1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 3.08 (4H, m), 3.79 (7H, m), 6.44 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.86 (2H, s), 7.05 (2H, s), 7.49 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 12.96 (1H, s).

(53c) 3-アミノ-4-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

4-(ジメチルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルに代えて、実施例53(53b)で製造した4-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用い、実施例1(1c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。収率71%。

Mp 294 °C (decomposition);

IR (KBr) ν_{max} 3435, 3311, 3160, 2957, 2831, 1664, 1609, 1511, 1449, 1373, 1346, 1242, 1182, 1136, 1035, 976, 959, 826, 740, 605, 480 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.96–3.56 (8H, br s), 3.79 (3H, s), 6.86–7.00 (6H, m), 7.10 (3H, d, J = 5.1 Hz), 8.445 (1H, d, J = 5.1 Hz);

MS (FAB) m/z : 384 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_5\cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 59.23; H, 5.55; N, 18.18; S, 8.32. Found: C, 58.94; H, 5.25; N, 18.29; S, 8.21.

[0223] (実施例54) 3-アミノ-4-[4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-15)

(54a) (2Z)-3-[4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]-2-シアノブタ-2-エンチオアミド

プロピルアミンに代えて1-(2-クロロフェニル)ピペラジンをを用い、実施例4(4a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率71%。

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.31 (3H, s), 3.05 (4H, m), 3.51 (4H, m), 3.80 (3H, s), 6.85–7.04 (4H, m), 8.39 (1H, s), 9.08 (1H, s).

(54b) 4-[4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

(2Z)-2-シアノ-3-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンチオアミドに代えて、実施例54(54a)で製造した(2Z)-3-[4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]-2-シアノブタ-2-エンチオアミドを用い、実施例1(1b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率37%。

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 3.11 (4H, m), 3.79 (4H, m), 6.44 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.06 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.16 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.30 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.42 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.51 (1H, t, J = 7.0 Hz).

(54c) 3-アミノ-4-[4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

4-(ジメチルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルに代えて、実施例54(54b)で製造した4-[4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用い、実施例1(1c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。収率79%。

Mp 294–298 °C (decomposition);

IR (KBr) ν_{max} 3449, 3327, 3131, 2842, 1665, 1606, 1581, 1501, 1447, 1375, 1284, 1245, 1230, 1182, 1135, 1038, 976, 957, 826, 766, 627, 483 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.95–3.62 (8H, br s), 6.98 (2H, s), 7.03–7.14 (4H, m), 7.25 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.33 (1H, t, $J = 7.0$ Hz), 7.42 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.45 (1H, d, $J = 5.1$ Hz);

MS (FAB) m/z : 388 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{OS}$: C, 55.74; H, 4.68; N, 18.06; S, 8.27. Found: C, 55.48; H, 4.75; N, 17.95; S, 8.04.

[0224] (実施例55) tert-ブチル 4-[3-アミノ-2-(アミノカルボニル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-4-イル]-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラート(例示化合物番号3-152)

(55a) tert-ブチル 4-[(1Z)-3-アミノ-2-シアノ-1-メチル-3-チオオキソプロプ-1-エニル]-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラート

イソブチルアミンの代わりにN-Boc-ホモピペラジンをを用いて、実施例5(5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

黄色粉末

Mp 189–190 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3284, 3196, 2188, 1686, 1526, 1415, 1280, 1167, 884 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.38 (9H, s), 1.75–1.82 (2H, m), 2.27 (3H, s), 3.29–3.52 (8H, m), 8.80 (1H, brs), 9.02 (1H, brs);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_4\text{S}$ 325.1798, found 325.1715;

MS (FAB) m/z : 325 $[\text{M}^+]$, 269, 252, 235, 201, 191, 65, 57;

Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: C, 55.53; H, 7.46; N, 12.27; S, 9.88. Found: C, 55.40; H, 7.48; N, 12.15; S, 9.68.

(55b) tert-ブチル 4-(3-シアノ-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラート

(2Z)-2-シアノ-3-(イソブチルアミノ)ブタ-2-エンチオアミドに代えて、実

施例55(55a)で製造したtert-ブチル 4-[(1Z)-3-アミノ-2-シアノ-1-メチル-3-チオオキソプロプ-1-エニル]-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラートをを用い、実施例5(5b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

白色粉末

Mp 203-205 °C;

IR (KBr) ν_{max} 2974, 2205, 1692, 1625, 1537, 1478, 1246, 1152, 929, 771 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.27 (4.5 H, s), 1.33 (4.5 H, s), 1.71-1.85 (2H, m), 3.31-3.38 (2H, m), 3.50-3.60 (2H, m), 3.74-3.84 (2H, m), 3.87-4.04 (2H, m), 6.42 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.88 (1H, d, J = 7.4 Hz), 12.44 (1H, brs);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$ 335.1542, found 335.1541;

MS (FAB) m/z: 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 289, 279, 233, 200, 176, 165, 93, 83;

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 57.46; H, 6.63; N, 16.75; S, 9.59. Found: C, 57.10; H, 6.24; N, 16.66, S, 9.82.

(55c) tert-ブチル 4-[3-アミノ-2-(アミノカルボニル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-4-イル]-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラート

4-(イソブチルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルに代えて、実施例55(55b)で製造したtert-ブチル 4-(3-シアノ-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラートを用い、実施例5(5c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

淡黄色粉末

Mp 177-178 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3431, 3316, 3145, 2973, 1686, 1581, 1502, 1411, 1366, 1170, 929, 769 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.40 (4.5H, s), 1.43 (4.5H, s), 1.93-2.02 (2H, m), 3.17-3.23 (4H, m), 3.47 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.58-3.63 (2H, m), 7.00 (2H, brs), 7.06 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.08 (2H, brs), 8.39 (1H, d, J = 5.1 Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}_3\text{S}$ 392.1757, found 392.1761;

MS (FAB) m/z : 391 [M^+], 336, 319, 289, 230, 218, 202, 190, 176, 93;

Anal. Calcd for $C_{18}H_{25}N_5O_3S$: C, 55.22; H, 6.44; N, 17.89; S, 8.19. Found: C, 54.90; H, 6.40; N, 17.85; S, 8.26.

[0225] (実施例56) 3-アミノ-4-(4-ベンジル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-83)

(56a) (2Z)-3-(4-ベンジル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)-2-シアノブタ-2-エンチオアミド

プロピルアミンに代えて1-ベンジルホモピペラジンをを用い、実施例4(4a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率88%。

1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.86 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.57 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 2.67-2.73 (2H, m), 3.50-3.54 (4H, m), 3.57, (2H, s), 7.21-7.32 (5H, m), 8.18 (1H, s), 8.84 (1H, s).

(56b) 4-(4-ベンジル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

(2Z)-2-シアノ-3-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンチオアミドに代えて、実施例56(56a)で製造した(2Z)-3-(4-ベンジル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)-2-シアノブタ-2-エンチオアミドを用い、実施例1(1b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率70%。

1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.80-4.43 (12H, m), 6.38 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.15-7.61 (6H, m).

(56c) 3-アミノ-4-(4-ベンジル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

4-(ジメチルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルに代えて、実施例56(56b)で製造した4-(4-ベンジル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用い、実施例1(1c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。収率75%。

Mp 194-195 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3429, 3306, 3142, 2937, 2828, 1674, 1646, 1583, 1501, 1452, 1368,

1344, 1262, 1157, 1108, 1026, 925, 740, 699, 483 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.86 (2H, m), 2.70 (2H, m), 2.79 (2H, m), 3.29 (2H, m), 3.35 (2H, m), 3.67 (2H, s), 7.04 (2H, s), 7.06 (2H, s), 7.15 (2H, s), 7.25 (1H, m), 7.31-7.37 (4H, m), 8.365 (1H, d, $J = 5.5$ Hz);

MS (FAB) m/z : 382 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{OS}$: C, 62.97; H, 6.08; N, 18.36; S, 8.41. Found: C, 62.94; H, 5.75; N, 18.33; S, 8.30.

[0226] (実施例57) 3-アミノ-4-(4-フェニル-1, 4-ジアゼパネ-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジネ-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-86)

(57a) tert-ブチル 4-フェニル-1, 4-ジアゼパネ-1-カルボキシラート

Org. Lett., 4, 581-584(2002)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

褐色液体

IR (film) ν_{max} 2974, 1694, 1599, 1506, 1415, 1237, 1169, 930, 748, 692 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.37 (4.5H, s), 1.44 (4.5H, s), 1.93-2.00 (2H, m), 3.19 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.80 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.51-3.57 (6H, m), 6.63-6.69 (3H, m), 7.19 (2H, t, $J = 7.1$ Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2$ 276.1835, found 276.1833;

MS (EI) m/z : 276 $[\text{M}^+]$, 220, 205, 175, 146, 132, 120, 94, 57;

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.14\text{H}_2\text{O}$: C, 68.90; H, 8.77; N, 10.04. Found: C, 68.96; H, 8.75; N, 9.85.

(57b) 1-フェニル-1, 4-ジアゼパン

実施例57(57a)で製造したtert-ブチル 4-フェニル-1, 4-ジアゼパネ-1-カルボキシラート(16.58g, 60.0mmol)のメタノール(20mL)溶液に4N塩酸-ジオキサン溶液(75mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液(100mL)を加え、塩化メチレン/2-プロパノール(4:1)混合溶媒(3x100mL)で抽出し、抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、標記目的化合物(10.57g, 収率100%)を得た。

黄色液体

IR (film) ν_{max} 2931, 1598, 1506, 1394, 1245, 1035, 748, 692 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.87–1.92 (2H, m), 2.83 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.03 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.54–3.59 (4H, m), 6.65 (1H, t, $J = 8.3$ Hz), 6.70 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.21 (2H, t, $J = 8.3$ Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2$ 176.1313, found 176.1318;

MS (EI) m/z : 176 [M^+], 146, 134, 120, 106, 94, 77, 69, 43.

(57c) (2Z)–2–シアノ–3–(4–フェニル–1, 4–ジアゼパン–1–イル)ブター–2–エンチオアミド

イソブチルアミンに代えて、実施例57(57b)で製造した1–フェニル–1, 4–ジアゼパンを用い、実施例5(5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

淡黄色粉末

Mp 151–153 $^{\circ}\text{C}$;

IR (KBr) ν_{max} 3290, 2185, 1599, 1538, 1503, 1397, 1369, 1011, 873, 754 cm^{-1} ;

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 1.91–1.96 (2H, m), 2.23 (3H, s), 3.50–3.55 (4H, m), 3.61–3.63 (2H, m), 3.71–3.73 (2H, m), 6.61 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 6.76 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.16 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 8.33 (1H, brs), 9.00 (1H, brs);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{S}$ 301.1487, found 301.1465;

MS (FAB) m/z : 300 [M^+], 267, 242, 195, 175;

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{S}$: C, 63.97; H, 6.71; N, 18.65; S, 10.67. Found: C, 63.76; H, 6.47; N, 18.75, S, 10.62.

(57d) 4–(4–フェニル–1, 4–ジアゼパン–1–イル)–2–チオキソ–1, 2–ジヒドロピリジン–3–カルボニトリル

(2Z)–2–シアノ–3–(イソブチルアミノ)ブター–2–エンチオアミドに代えて、実施例57(57c)で製造した(2Z)–2–シアノ–3–(4–フェニル–1, 4–ジアゼパン–1–イル)ブター–2–エンチオアミドを用い、実施例5(5b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

褐色粉末

Mp 128–132 °C;

IR (KBr) ν_{max} 2954, 2205, 1626, 1504, 1248, 1136, 928, 750, 617 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.90–1.96 (2H, m), 3.51 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.71 (4H, q, $J = 5.9$ Hz), 3.93 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 6.40 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.56 (1H, t, $J = 7.1$ Hz), 6.74 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.12 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 12.47 (1H, brs);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{S}$ 310.1252, found 310.1224;

MS (EI) m/z : 310 [M^+], 281, 251, 204, 165, 132;

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{S}$: C, 65.78; H, 5.84; N, 18.05; S, 10.33. Found: C, 65.58; H, 5.51; N, 18.03, S, 10.24.

(57e) 3-アミノ-4-(4-フェニル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

4-(イソブチルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルに代えて、実施例57(57d)で製造した4-(4-フェニル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用い、実施例5(5c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

白色粉末

Mp 215–218 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3340, 3316, 3143, 1645, 1598, 1504, 1369, 1233, 939, 752, 694 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.10–2.15 (2H, m), 3.16–3.19 (2H, m), 3.26–3.29 (2H, m), 3.52 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.75 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 6.58 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 6.74 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.95 (2H, brs), 7.05 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.05 (2H, brs), 7.14 (2H, t, $J = 8.2$ Hz), 8.36 (1H, d, $J = 5.5$ Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{OS}$ 367.1467, found 367.1462;

MS (EI) m/z : 367 [M^+], 335, 324, 275, 259, 242, 216, 202, 175, 146, 120;

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{OS} \cdot 0.24\text{H}_2\text{O}$: C, 61.38; H, 5.82; N, 18.84; S, 8.62. Found: C, 61.22; H, 5.64; N, 18.94; S, 8.49.

[0227] (実施例58) 3-アミノ-4-[4-(4-メトキシフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジシン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-124)

(58a) tert-ブチル 4-(4-メトキシフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラート

Org. Lett. , 4, 581-584(2002)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

褐色液体

IR (film) ν_{max} 2974, 1693, 1513, 1415, 1242, 1169, 1041, 930, 815 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.37 (4.5H, s), 1.44 (4.5H, s), 1.92-1.99 (2H, m), 3.20 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.31 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.47-3.57 (6H, m), 3.74 (3H, s), 6.65 (2H, d, $J = 9.3$ Hz), 6.81 (2H, d, $J = 9.3$ Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}_2$ 306.1943, found 306.1935;

MS (EI) m/z : 306 [M^+], 250, 235, 205, 189, 162, 150, 121, 70, 57;

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0.36\text{H}_2\text{O}$: C, 65.26; H, 8.61; N, 8.95. Found: C, 64.92; H, 8.29; N, 8.87.

(58b) 1-(4-メトキシフェニル)-1, 4-ジアゼパン

tert-ブチル 4-フェニル-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラートの代わりに、実施例58(58a)で製造したtert-ブチル 4-(4-メトキシフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラートを用い、実施例57(57b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

黄色液体

IR (film) ν_{max} 2934, 1513, 1241, 1040, 814 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.89 (2H, quint, $J = 5.1$ Hz), 2.89 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 3.02 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 3.48-3.54 (4H, m), 3.75 (3H, s), 6.65 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.82 (2H, d, $J = 9.0$ Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ON}_2$ 206.1419, found 206.1424;

MS (EI) m/z : 206 [M^+], 176, 164, 150, 136, 121, 109, 92, 77, 70, 43.

(58c) (2Z)-2-シアノ-3-[4-(4-メトキシフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1

－イル]ブター２－エンチオアミド

イソブチルアミンに代えて、実施例58(58b)で製造した1-(4-メトキシフェニル)－1, 4-ジアゼパンを用い、実施例5(5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

淡黄色粉末

Mp 157-158 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3284, 3154, 2179, 1512, 1361, 1243, 1037, 821 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.89-1.96 (2H, m), 2.24 (3H, s), 3.44 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.49 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.57-3.63 (4H, m), 3.64 (3H, s), 6.70 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.76 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.27 (1H, brs), 8.95 (1H, brs);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ON}_4\text{S}$ 331.1593, found 331.1589;

MS (FAB) m/z: 331 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 246, 228, 182, 63;

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{OS}$: C, 61.79; H, 6.71; N, 16.95; S, 9.70. Found: C, 61.51; H, 6.69; N, 16.99, S, 9.71.

(58d) (2Z)－2－シアノ－N－[(1E)－(ジメチルアミノ)メチレン]－3－[4－(4－メトキシフェニル)－1, 4－ジアゼパン－1－イル]ブター２－エンチオアミド

実施例58(58c)で製造した(2Z)－2－シアノ－3－[4－(4－メトキシフェニル)－1, 4－ジアゼパン－1－イル]ブター２－エンチオアミド(476mg, 1.44mmol)をエタノール(15mL)に懸濁し、N, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(382 μL , 2.88mmol)を加え、室温で1日攪拌した。析出した固体を濾別後、エタノールで洗浄し、標記目的化合物(452mg, 収率81%)を得た。

黄色粉末

Mp 145-146 °C;

IR (KBr) ν_{max} 2926, 2178, 1610, 1512, 1324, 1294, 1187, 1012, 923, 669, 514 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.94-2.00 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.45-3.49 (2H, m), 3.65 (3H, s), 3.69-3.79 (6H, m), 6.73 (2H, d, J = 7.8 Hz), 6.78 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.46 (1H, s);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{ON}_5\text{S}$ 386.2014, found 386.2007;

MS (FAB) m/z : 386 $[M+H]^+$, 369, 352, 273, 242, 196, 165, 65, 55;

Anal. Calcd for $C_{20}H_{27}N_5OS$: C, 62.31; H, 7.06; N, 18.17; S, 8.32. Found: C, 62.03; H, 6.88; N, 18.02; S, 8.50.

(58e) 3-アミノ-4-[4-(4-メキシフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例58(58d)で製造した(2Z)-2-シアノ-N-[(1E)-(ジメチルアミノ)メチレン]-3-[4-(4-メキシフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]ブタ-2-エンチオアミド(443mg, 1.15mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2.3mL)溶液を80°Cで1時間撹拌した。反応液を室温に冷却し2-クロロアセトアミド(129mg, 1.38mmol)及び8M水酸化ナトリウム水溶液(0.49mL)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液に水(5mL)を加え、生成した固体をろ取し、標記目的化合物(378mg, 収率83%)を得た。

淡黄色粉末

Mp 206-208 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3446, 3328, 3168, 1578, 1511, 1370, 1240, 1037, 937, 816 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.78-1.86 (2H, m), 2.89-2.95 (2H, m), 2.97-3.01 (2H, m), 3.19 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.37 (3H, s), 3.37-3.42 (2H, m), 6.43 (2H, d, $J = 9.4$ Hz), 6.51 (2H, d, $J = 9.4$ Hz), 6.69 (2H, brs), 6.77-6.79 (2H, m), 8.10 (1H, d, $J = 5.5$ Hz);

HRMS m/z calcd for $C_{20}H_{24}O_2N_5S$ 398.1651, found 398.1635;

MS (FAB) m/z : 398 $[M+H]^+$, 273, 257, 242, 226, 200, 165, 63;

Anal. Calcd for $C_{20}H_{23}N_5O_2S \cdot 0.52H_2O$: C, 59.04; H, 5.96; N, 17.21. Found: C, 58.73; H, 6.09; N, 17.52.

[0228] (実施例59) 3-アミノ-4-[4-(4-ニトロフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-97)

(59a) tert-ブチル 4-(4-ニトロフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

4-フルオロニトロベンゼン(282mg, 2mmol)およびtert-ブトキシカルボニルホ

モピペラジン(801mg、4mmol)をジメチルスルホキシド(5mL)に溶解し、80°Cで1時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(20mL)及び水(20mL)を加え、分液後、有機層を水(20mL×5)、食塩水(20mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物にヘキサンを加えて固化させたのち濾取して精製し、標記目的化合物(620mg、収率96%)を得た。

黄色粉末

IR (KBr) ν_{max} 1683, 1600, 1482, 1422, 1310, 1253, 1114, 983, 824 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.16 (4.5H, s), 1.27 (4.5H, s), 1.71-1.83 (2H, m), 3.22 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.29 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.50 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.56 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.62-3.65 (2H, m), 3.70-3.77 (2H, m), 6.87 (2H, d, $J = 9.4$ Hz), 8.00-8.04 (2H, m);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ 321.1689, found 321.1682;

MS (FAB) m/z : 321 [M^+], 266, 220, 200, 120.

(59b) 1-(4-ニトロフェニル)-1, 4-ジアゼパン

tert-ブチル 4-フェニル-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラートの代わりに、実施例59(59a)で製造したtert-ブチル 4-(4-ニトロフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラートを用い、実施例57(57b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

黄色液体

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.71-1.77 (2H, m), 2.61 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 2.83 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.56 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.63 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 6.79 (2H, d, $J = 9.4$ Hz), 7.99 (2H, d, $J = 9.4$ Hz).

(59c) (2Z)-2-シアノ-3-[4-(4-ニトロフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]ブタ-2-エンチオアミド

イソブチルアミンに代えて、実施例59(59b)で製造した1-(4-ニトロフェニル)-1, 4-ジアゼパンを用い、実施例5(5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

黄色粉末

IR (KBr) ν_{max} 3190, 2183, 1596, 1516, 1315, 1115 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.91–1.96 (2H, m), 2.22 (3H, s), 3.54–3.57 (2H, m), 3.52–3.65 (2H, m), 3.69–3.72 (2H, m), 3.90–3.92 (2H, m), 6.91 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.03 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.45 (1H, brs), 9.08 (1H, brs);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$ 346.1337, found 346.1342;

MS (FAB) m/z : 346 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 329, 273, 200, 165.

(59d) 4-[4-(4-ニトロフェニル)-1, 4-ジアゼパネン-1-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

(2Z)-2-シアノ-3-(イソブチルアミノ)ブタ-2-エンチオアミドに代えて、実施例59(59c)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-[4-(4-ニトロフェニル)-1, 4-ジアゼパネン-1-イル]ブタ-2-エンチオアミドを用い、実施例5(5b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

褐色粉末

IR (KBr) ν_{max} 2204, 1596, 1515, 1312, 1114, 927, 752 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.91–1.97 (2H, m), 3.65–3.70 (2H, m), 3.75–3.78(2H, m), 3.88–3.90 (2H, m), 3.97–3.99 (2H, m), 6.43 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.92 (1H, t, $J = 9.4$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.01 (2H, d, $J = 9.4$ Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 356.1182, found 356.1165;

MS (EI) m/z : 356 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 273, 246, 182, 120.

(59e) 3-アミノ-4-[4-(4-ニトロフェニル)-1, 4-ジアゼパネン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

4-(イソブチルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルに代えて、実施例59(59d)で製造した4-[4-(4-ニトロフェニル)-1, 4-ジアゼパネン-1-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用い、実施例5(5c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

黄色粉末

Mp 244–248 $^{\circ}\text{C}$;

IR (KBr) ν_{max} 3439, 1646, 1596, 1509, 1312, 1114, 824, 7534 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.17–2.23 (2H, m), 3.18–3.24 (2H, m), 3.31–3.36 (2H, m), 3.72 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.91–3.95 (2H, m), 6.93 (2H, d, $J = 9.4$ Hz), 7.00 (2H, brs), 7.08 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.12 (2H, brs), 8.07 (2H, t, $J = 9.4$ Hz), 8.41 (1H, d, $J = 5.5$ Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ 413.1396, found 413.1400;

MS (FAB) m/z : 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 338, 246, 182;

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_3\text{S} \cdot 0.76\text{H}_2\text{O}$: C, 53.55; H, 5.09; N, 19.72; S, 7.52. Found: C, 53.85; H, 4.86; N, 19.54, S, 7.14.

[0229] (実施例60) 3-アミノ-4-[4-(4-クロロフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-94)

(60a) tert-ブチル 4-(4-クロロフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラート

Org. Lett., 4, 581–584(2002)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

褐色液体

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.36 (4.5H, s), 1.43 (4.5H, s), 1.91–1.97 (2H, m), 3.19 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.30 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.48–3.56 (6H, m), 6.59 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.121 (2H, d, $J = 3.5, 9.0$ Hz).

(60b) 1-(4-クロロフェニル)-1, 4-ジアゼパン

tert-ブチル 4-フェニル-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラートの代わりに、実施例60(60a)で製造したtert-ブチル 4-(4-クロロフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラートを用い、実施例57(57b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

黄色液体

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.87 (2H, quint, $J = 5.9$ Hz), 2.80 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.00 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.49 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.53 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 6.58 (2H, t, $J = 9.4$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 9.4$ Hz).

(60c) (2Z)-3-[4-(4-クロロフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-2-

シアノブター-2-エンチオアミド

イソブチルアミンに代えて、実施例60(60b)で製造した1-(4-クロロフェニル)-1,4-ジアゼパンを用い、実施例5(5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

淡黄色粉末

Mp 170-172°C (decomposition);

IR (KBr) ν_{max} 3370, 3268, 3175, 2187, 1536, 1498, 1397, 813, 510 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.88-1.94 (2H, m), 2.22 (3H, s), 3.48-3.53 (4H, m), 3.58-3.60 (2H, m), 3.70-3.72 (2H, m), 6.75 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.34 (1H, brs), 8.98 (1H, brs);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{ClS}$ 335.1097, found 335.1095;

MS (FAB) m/z : 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 273, 246, 211, 165, 63;

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{S}$: C, 57.39; H, 5.47; N, 16.73; Cl, 10.59; S, 9.58.

Found: C, 57.23; H, 5.47; N, 17.77; Cl, 10.59; S, 9.54.

(60d) (2Z)-3-[4-(4-クロロフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]-2-シアノ-N-[(1E)-(ジメチルアミノ)メチレン]ブター-2-エンチオアミド

(2Z)-2-シアノ-3-[4-(4-メトキシフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]ブター-2-エンチオアミドの代わりに、実施例60(60c)で製造した(2Z)-3-[4-(4-クロロフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]-2-シアノブター-2-エンチオアミドを用い、実施例58(58d)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

黄色粉末

Mp 259-264 °C;

IR (KBr) ν_{max} 2926, 2176, 1610, 1499, 1328, 1291, 1194, 1012, 923, 820 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.94-1.97 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.90 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.54 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.69-3.76 (4H, m), 3.79-3.81 (2H, m), 6.75 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.42 (1H, s);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_5$ 390.1519, found 390.1524;

MS (FAB) m/z : 390 $[M+H]^+$, 356, 318, 273, 208, 196, 180, 166, 90;

Anal. Calcd for $C_{19}H_{24}ClN_5S$: C, 58.42; H, 6.20; N, 17.96; Cl, 9.09; S, 8.22. Found: C, 58.41; H, 6.17; N, 17.66, Cl, 8.91; S, 8.12.

(60e) 3-アミノ-4-[4-(4-クロロフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

(2Z)-2-シアノ-N-[(1E)-(ジメチルアミノ)メチレン]-3-[4-(4-メトキシフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]ブタ-2-エンチオアミドに代えて、実施例 60(60d)で製造した(2Z)-3-[4-(4-クロロフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-2-シアノ-N-[(1E)-(ジメチルアミノ)メチレン]ブタ-2-エンチオアミドを用いて、実施例58(58e)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

淡黄色粉末

Mp 92-96 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3441, 3323, 2948, 1646, 1594, 1499, 1368, 939, 810 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 2.11-2.16 (2H, m), 3.15-3.20 (2H, m), 3.26-3.28 (2H, m), 3.53 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.75 (2H, t, $J = 4.4$ Hz), 6.76 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.99 (2H, brs), 7.07 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.08 (2H, brs), 7.17 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 8.40 (1H, d, $J = 5.4$ Hz);

HRMS m/z calcd for $C_{19}H_{21}N_5OClS$ 402.1155, found 402.1158;

MS (FAB) m/z : 402 $[M+H]^+$, 385, 273, 258, 246, 211, 200, 93;

Anal. Calcd for $C_{19}H_{20}ClN_5OS \cdot 0.51H_2O$: C, 55.51; H, 5.15; N, 17.04; Cl, 8.62.

Found: C, 55.60; H, 5.09; N, 16.84; Cl, 8.76.

[0230] (実施例61) 3-アミノ-4-[4-(2-クロロフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-92)

(61a) tert-ブチル 4-(2-クロロフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

Org. Lett., 4, 581-584(2002)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

褐色液体

IR (film) ν_{max} 2976, 1692, 1482, 1366, 1160, 751 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.46 (4.5H, s), 1.47 (4.5H, s), 1.97–2.04 (2H, m), 3.14–3.21 (4H, m), 3.53–3.64 (4H, m), 6.90 (1H, t, $J = 7.1$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.14 (1H, t, $J = 7.1$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 7.1$ Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2^{35}\text{Cl}$ 310.1448, found 310.1472;

MS (EI) m/z : 310 [M^+], 282, 253, 237, 209, 193, 180, 166, 154, 138, 125, 111, 70, 57.

(61b) 1-(2-クロロフェニル)-1, 4-ジアゼパン

tert-ブチル 4-フェニル-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラートの代わりに、実施例61(61a)で製造したtert-ブチル 4-(2-クロロフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラートを用い、実施例57(57b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

黄色液体

IR (film) ν_{max} 2941, 2836, 1588, 1481, 1295, 1040, 752 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.93 (2H, quint, $J = 5.9$ Hz), 2.18 (1H, brs), 3.03–3.08 (4H, m), 3.23–3.29 (4H, m), 6.87 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 7.14 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 5.9$ Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{Cl}$ 210.0924, found 210.0916;

MS (EI) m/z : 210 [M^+], 180, 175, 168, 154, 146, 128, 111, 92, 77, 64.

(61c) (2Z)-3-[4-(2-クロロフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-2-シアノブター-2-エンチオアミド

イソブチルアミンに代えて、実施例61(61b)で製造した1-(2-クロロフェニル)-1, 4-ジアゼパンを用い、実施例5(5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

淡黄色粉末

Mp 123–124 $^{\circ}\text{C}$;

IR (KBr) ν_{max} 3367, 3265, 3186, 2184, 1611, 1525, 1402, 1289, 1041, 766, 673 cm^{-1}

;

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz}) \delta$ 2.12–2.17 (2H, m), 2.69 (3H, s), 3.23 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.34–3.37 (2H, m), 3.91 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.97–4.00 (2H, m), 6.70 (2H, brs), 6.97 (1H, dt, $J = 1.2, 8.2$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 1.2, 8.2$ Hz), 7.19 (1H, dt, $J = 1.2, 8.2$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J = 1.2, 8.2$ Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{ClS}$ 335.1097, found 335.1098;

MS (FAB) m/z : 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 273, 246, 211;

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{ClS} \cdot 0.64\text{H}_2\text{O}$: C, 55.48; H, 5.90; N, 16.17; Cl, 10.23; S, 9.26. Found: C, 55.69; H, 5.81; N, 16.19; Cl, 9.97; S, 9.35.

(61d) 3-アミノ-4-[4-(2-クロロフェニル)-1, 4-ジアゼパシン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例61(61c)で製造した(2Z)-3-[4-(2-クロロフェニル)-1, 4-ジアゼパシン-1-イル]-2-シアノブター-2-エンチオアミド(64mg, 0.19mmol)とN, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(54mg, 0.45mmol)をエタノール(2mL)に溶解し室温で1時間攪拌した後、溶媒を留去した。残留物をN, N-ジメチルホルムアミド(0.3mL)に溶解し、80℃で15分間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、8N水酸化ナトリウム水溶液(0.08mL)と2-クロロアセトアミド(21mg, 0.22mmol)を加えた。室温にて一時間攪拌した後、反応混合物を水と酢酸エチルで分液し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧下留去した。残留物を含水エタノールで固化させたのち、固体を濾取し、76mg(収率31%)の標記化合物を得た。

淡黄色粉末

Mp 206–210 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3435, 3318, 3168, 1645, 1584, 1501, 1369, 1041, 937, 761 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6, 400 \text{ MHz}) \delta$ 2.05–2.11 (2H, m), 3.28–3.31 (2H, m), 3.41–3.48(6H, m), 6.97–7.01 (1H, m), 7.07 (2H, brs), 7.11 (2H, brs), 7.11–7.12 (1H, m), 7.25–7.27 (2H, m), 7.40 (1H, d, $J = 7.1$ Hz), 8.40 (1H, d, $J = 5.5$ Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{OClS}$ 402.1155, found 402.1153;

MS (FAB) m/z : 402 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 246, 189, 182;

Anal. Calcd for $C_{19}H_{20}ClN_5OS \cdot 0.22H_2O$: C, 56.23; H, 5.08; N, 17.25; Cl, 8.73; S, 7.90. Found: C, 56.18; H, 5.11; N, 17.08; Cl, 8.66; S, 7.62.

[0231] (実施例62) 3-アミノ-4-[4-(4-シアノフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-98)

(62a) tert-ブチル 4-(4-シアノフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラート

4-シアノフルオロベンゼン(242mg、2mmol)およびtert-ブトキシカルボニルホモピペラジン(801mg、4mmol)を使用して、実施例59(59a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記目的化合物(364mg、収率60%)を得た。

褐色液体

IR (film) ν_{\max} 2975, 2214, 1691, 1606, 1521, 1417, 1365, 1240, 1178, 929, 819, 544 cm^{-1} ;

1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.16 (4.5H, s), 1.28 (4.5H, s), 1.68-1.85 (2H, m), 3.17 (1H, t, J = 5.9 Hz), 3.25 (1H, t, J = 5.5 Hz), 3.44-3.68 (6H, m), 6.81 (2H, d, J = 9.4 Hz), 7.48 (2H, dd, J = 3.5, 9.4 Hz);

HRMS m/z calcd for $C_{17}H_{23}N_3O_2$ 301.1790, found 301.1784;

MS (FAB) m/z: 302 $[M+H]^+$, 301, 246, 228, 200, 120.

(62b) 1-(4-シアノフェニル)-1, 4-ジアゼパン

tert-ブチル 4-フェニル-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラートの代わりに、実施例62(62a)で製造したtert-ブチル 4-(4-シアノフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラートを用い、実施例57(57b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

褐色液体

IR (film) ν_{\max} 2935, 2211, 1606, 1521, 1404, 1178, 817, 544 cm^{-1} ;

1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.87 (2H, quint, J = 5.9 Hz), 2.81 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.01 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.55 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.61 (2H, t, J = 5.9 Hz), 6.65 (2H, t, J = 9.0 Hz), 8.43 (2H, d, J = 9.0 Hz);

HRMS m/z calcd for $C_{12}H_{15}N_3$ 201.1266, found 201.1268;

MS (EI) m/z : 201 $[M]^+$, 171, 159, 145, 131, 116, 102.

(62c) (2Z)-2-シアノ-3-[4-(4-シアノフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]ブタ-2-エンチオアミド

イソブチルアミンに代えて、実施例62(62b)で製造した1-(4-シアノフェニル)-1, 4-ジアゼパンを用い、実施例5(5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

淡黄色粉末

Mp 169-171°C (decomposition);

IR (KBr) ν_{\max} 3290, 2214, 217, 1604, 1519, 1408, 1179, 819, 543 cm^{-1} ;

1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.88-1.94 (2H, m), 2.21 (3H, s), 3.52 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.58-3.63 (4H, m), 3.82 (2H, t, J = 5.5 Hz), 6.85 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.51 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.38 (1H, brs), 9.02 (1H, brs);

HRMS m/z calcd for $C_{17}H_{20}N_5S$ 326.1440, found 326.1436;

MS (FAB) m/z : 326 $[M+H]^+$, 202, 171, 120.

(62d) (2Z)-2-シアノ-3-[4-(4-シアノフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-N-[(1E)-(ジメチルアミノ)メチレン]ブタ-2-エンチオアミド

(2Z)-2-シアノ-3-[4-(4-メトキシフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]ブタ-2-エンチオアミドの代わりに、実施例62(62c)で製造した(2Z)-3-[4-(4-シアノフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-2-シアノブタ-2-エンチオアミドを用い、実施例58(58d)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

黄色粉末

Mp 120-126 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 2926, 2211, 2180, 1606, 1519, 1178, 821, 546 cm^{-1} ;

1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.94-1.97 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.90 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.64 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.71-3.77(4H, m), 3.90 (2H, t, J = 5.5 Hz), 6.85 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.48 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.41 (1H, s);

HRMS m/z calcd for $C_{20}H_{25}N_6S$ 381.1861, found 381.1856;

MS (FAB) m/z : 381 $[M+H]^+$, 336, 257, 230, 202, 180, 90, 65;

Anal. Calcd for $C_{20}H_{24}N_6S \cdot 0.62H_2O$: C, 61.33; H, 6.50; N, 21.46; S, 8.19. Found: C, 61.36; H, 6.35; N, 21.25, S, 8.11.

(62e) 3-アミノ-4-[4-(4-シアノフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

(2Z)-2-シアノ-N-[(1E)-(ジメチルアミノ)メチレン]-3-[4-(4-メトキシフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]ブタ-2-エンチオアミドに代えて、実施例62(62d)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-[4-(4-シアノフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]-N-[(1E)-(ジメチルアミノ)メチレン]ブタ-2-エンチオアミドを用いて、実施例58(58e)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

黄色粉末

Mp 151-153 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3439, 3327, 2211, 1605, 1519, 1366, 1178, 938, 818, 544 cm^{-1} ;

1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.13-2.18 (2H, m), 3.17-3.19 (2H, m), 3.61 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.84 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 6.86 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.96 (2H, brs), 7.05 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.07 (2H, brs), 7.52 (2H, t, $J = 9.0$ Hz), 8.37 (1H, d, $J = 5.5$ Hz);

HRMS m/z calcd for $C_{20}H_{21}N_6OS$ 393.1497, found 393.1501;

MS (FAB) m/z : 393 $[M+H]^+$, 273, 246;

Anal. Calcd for $C_{20}H_{20}N_6OS \cdot 0.94H_2O$: C, 58.67; H, 5.39; N, 20.53. Found: C, 58.99; H, 5.51; N, 20.22.

[0232] (実施例63) 3-アミノ-4-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド (例示化合物番号3-121)

(63a) tert-ブチル 4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

Org. Lett., 4, 581–584 (2002)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

白色粉末

IR (KBr) ν_{max} 2974, 1673, 1422, 1332, 1197, 1100, 987, 829 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.33 (4.5H, s), 1.41 (4.5H, s), 1.93–1.99 (2H, m), 3.20 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.31 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.54–3.62 (6H, m), 6.67 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 9.0$ Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_3$ 344.1711, found 344.1718;

MS (FAB) m/z : 345 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 344, 289, 243, 214, 174, 120, 57;

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$: C, 59.29; H, 6.73; N, 8.13. Found: C, 59.38; H, 6.45; N, 7.98.

(63b) 1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1, 4-ジアゼパン

tert-ブチル 4-フェニル-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラートの代わりに、実施例63(63a)で製造したtert-ブチル 4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラートを用い、実施例57(57b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

黄色液体

IR (film) ν_{max} 2936, 1616, 1531, 1402, 1330, 1197, 1106, 818 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.88 (2H, quint, $J = 6.3$ Hz), 2.81 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.01 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 3.54–3.61 (4H, m), 6.67 (2H, t, $J = 9.0$ Hz), 8.39 (2H, d, $J = 9.0$ Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{F}_3$ 244.1187, found 244.1182;

MS (EI) m/z : 244 $[\text{M}^+]$, 225, 214, 202, 188, 174, 159, 145, 69, 43.

(63c) (2Z)-2-シアノ-3-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]ブタ-2-エンチオアミド

イソブチルアミンに代えて、実施例63(63b)で製造した1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1, 4-ジアゼパンを用い、実施例5(5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

淡黄色粉末

Mp 266–269°C (decomposition);

IR (KBr) ν_{max} 3373, 3267, 3171, 2185, 1614, 1527, 1330, 1104, 822 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.91–1.95 (2H, m), 2.23 (3H, s), 3.51 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.59–3.63 (4H, m), 3.79 (2H, t, J = 5.1 Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.37 (1H, brs), 9.01 (1H, brs);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{F}_3\text{S}$ 369.1361, found 369.1359;

MS (FAB) m/z : 369 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 335, 245, 227, 200, 166, 63;

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{S}\cdot 0.10\text{H}_2\text{O}$: C, 55.15; H, 5.23; N, 15.13; F, 15.39.

Found: C, 54.92; H, 5.26; N, 15.25, F, 15.59.

(63d) (2Z)–2–シアノ–N–[(1E)–(ジメチルアミノ)メチレン]–3–[4–(4–トリフルオロメチルフェニル)–1, 4–ジアゼパン–1–イル]ブタ–2–エンチオアミド
(2Z)–2–シアノ–3–[4–(4–メトキシフェニル)–1, 4–ジアゼパン–1–イル]ブタ–2–エンチオアミドの代わりに、実施例63(63c)で製造した(2Z)–3–[4–(4–トリフルオロメチルフェニル)–1, 4–ジアゼパン–1–イル]–2–シアノブタ–2–エンチオアミドを用い、実施例58(58d)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

黄色粉末

Mp 251–253 °C;

IR (KBr) ν_{max} 2927, 2177, 1614, 1400, 1332, 1201, 1107, 925, 832 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.95–1.99 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.89 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.63 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.70–3.79(4H, m), 3.89 (2H, t, J = 5.1 Hz), 6.90 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.42 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.44 (1H, s);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{F}_3\text{S}$ 424.1783, found 424.1783;

MS (FAB) m/z : 424 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 390, 379, 352, 245, 227, 200, 188, 90, 73;

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_6\text{S}$: C, 56.72; H, 5.71; N, 16.54; F, 13.46; S, 7.57. Found:

C, 56.46; H, 5.60; N, 16.36, F, 13.32; S, 7.49.

(63e) 3–アミノ–4–[4–(4–トリフルオロメチルフェニル)–1, 4–ジアゼパン–

1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

(2Z)-2-シアノ-N-[(1E)-(ジメチルアミノ)メチレン]-3-[4-(4-メトキシフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]ブタ-2-エンチオアミドに代えて、実施例 63 (63d) で製造した (2Z)-2-シアノ-N-[(1E)-(ジメチルアミノ)メチレン]-3-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]ブタ-2-エンチオアミドを用いて、実施例 58 (58e) に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

淡黄色粉末

Mp 204-208 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3326, 1614, 1502, 1330, 1199, 1104, 939, 817 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.15-2.19 (2H, m), 3.17-3.22 (2H, m), 3.30-3.32 (2H, m), 3.62 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.84-3.86 (2H, m), 6.91 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.00 (2H, brs), 7.09 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.11 (2H, brs), 7.47 (2H, t, J = 9.0 Hz), 8.41 (1H, d, J = 5.5 Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ON}_5\text{F}_3\text{S}$ 436.1419, found 436.1418;

MS (FAB) m/z: 436 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 419, 246, 214;

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_5\text{OS}\cdot 0.98\text{H}_2\text{O}$: C, 53.01; H, 4.88; N, 15.46; F, 12.58; S, 7.08. Found: C, 52.79; H, 4.61; N, 15.21; F, 12.97; S, 7.12.

[0233] (実施例 64) 3-アミノ-4-{4-[4-(メチルチオ)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド (例示化合物番号 3-131) (64a) tert-ブチル 4-[4-(メチルチオ)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

Org. Lett., 4, 581-584 (2002) に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

褐色液体

IR (film) ν_{max} 2974, 1693, 1595, 1503, 1416, 1365, 1237, 1168, 1125, 930, 810 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.35 (4.5H, s), 1.42 (4.5H, s), 1.91-1.96 (2H, m), 2.39 (3H, s), 3.19 (1H, t, J = 5.9 Hz), 3.30 (1H, t, J = 5.9 Hz), 3.49-3.54 (6H, m),

6.61 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.6$ Hz);

HRMS m/z calcd for $C_{17}H_{26}O_2NS$ 322.1715, found 322.1714;

MS (FAB) m/z : 322 [M^+], 266, 221, 178, 57;

Anal. Calcd for $C_{17}H_{26}O_2NS \cdot 0.28H_2O$: C, 62.34; H, 8.17; N, 8.55. Found: C, 62.38; H, 8.41; N, 8.38.

(64b) 1-[4-(メチルチオ)フェニル]-1, 4-ジアゼパン

tert-ブチル 4-フェニル-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラートの代わりに、実施例64(64a)で製造したtert-ブチル 4-[4-(メチルチオ)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラートを用い、実施例57(57b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

黄色液体

IR (film) ν_{max} 2919, 1595, 1503, 1395, 1195, 809 cm^{-1} ;

1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.88 (2H, quint, $J = 5.9$ Hz), 2.40 (3H, s), 2.82 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.01 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 3.47-3.57 (4H, m), 6.64 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.25 (2H, d, $J = 8.6$ Hz);

HRMS m/z calcd for $C_{12}H_{18}N_2S$ 222.1191, found 222.1178;

MS (EI) m/z : 222 [M^+], 192, 180, 166, 151, 137, 108, 91, 77, 70, 56, 43.

(64c) (2Z)-2-シアノ-3-{4-[4-(メチルチオ)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}ブタ-2-エンチオアミド

イソブチルアミンに代えて、実施例64(64b)で製造した1-(4-メチルスルファニルフェニル)-1, 4-ジアゼパンを用い、実施例5(5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

淡黄色粉末

Mp 159-160°C (decomposition);

IR (KBr) ν_{max} 3341, 3154, 2178, 1594, 1501, 1392, 1244, 1011, 879, 811 cm^{-1} ;

1H NMR($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ 1.90-1.94 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.49-3.54 (4H, m), 3.59-3.61 (2H, m), 3.70-3.73 (2H, m), 6.75 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.35 (1H, brs), 9.01 (1H, brs);

HRMS m/z calcd for $C_{17}H_{22}N_4S$ 346.1286, found 346.1245;

MS (EI) m/z : 346 $[M^+]$, 272, 247, 222, 205, 192, 178, 166, 151, 137, 123, 96, 68, 59, 42;

Anal. Calcd for $C_{17}H_{22}N_4S \cdot 0.08H_2O$: C, 56.68; H, 6.42; N, 16.10; S, 18.43. Found: C, 58.47; H, 6.32; N, 15.98, S, 18.39.

(64d) (2Z)-2-シアノ-N-[(1E)-(ジメチルアミノ)メチレン]-3-{4-[4-(メチルチオ)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}ブタ-2-エンチオアミド

(2Z)-2-シアノ-3-[4-(4-メトキシフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]ブタ-2-エンチオアミドの代わりに、実施例64 (64c)で製造した(2Z)-3-{4-[4-(メチルチオ)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}-2-シアノブタ-2-エンチオアミドを用い、実施例58 (58d)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

黄色粉末

Mp 133-136 °C;

IR (KBr) ν_{max} 2921, 2177, 1610, 1501, 1396, 1325, 1291, 1195, 1011, 923, 815 cm^{-1} ;

1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.93-1.98 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.53 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.69-3.81 (6H, m), 6.75 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.46 (1H, s);

HRMS m/z calcd for $C_{20}H_{28}N_5S$ 402.1786, found 402.1770;

MS (FAB) m/z : 402 $[M+H]^+$, 368, 330, 221, 192, 178, 166;

Anal. Calcd for $C_{20}H_{27}N_5S \cdot 0.2H_2O$: C, 59.28; H, 6.82; N, 17.28; S, 15.83. Found: C, 59.53; H, 6.80; N, 17.00; S, 15.96.

(64e) 3-アミノ-4-{4-[4-(メチルチオ)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

(2Z)-2-シアノ-N-[(1E)-(ジメチルアミノ)メチレン]-3-[4-(4-メトキシフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]ブタ-2-エンチオアミドに代えて、実施例64 (64d)で製造した(2Z)-2-シアノ-N-[(1E)-(ジメチルアミノ)メチレン]-3

—{4-[4-(メチルチオ)フェニル]—1, 4-ジアゼパン—1-イル}ブタ—2-エンチ
オアミドを用いて、実施例58(58e)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記
化合物を得た。

淡黄色粉末

Mp 186–188 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3433, 3326, 3163, 1657, 1592, 1500, 1367, 1232, 940, 811 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.09–2.14 (2H, m), 2.36 (3H, s), 3.16–3.18 (2H, m), 3.25–3.28 (2H, m), 3.52 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.74 (2H, t, $J = 4.7$ Hz), 6.73 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.94 (2H, brs), 7.05 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.06 (2H, brs), 7.17 (2H, t, $J = 9.0$ Hz), 8.37 (1H, d, $J = 5.1$ Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ON}_5\text{S}_2$ 414.1422, found 414.1414;

MS (FAB) m/z : 414 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 413, 397, 275, 230, 218, 192, 178, 166;

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{OS}_2$: C, 58.08; H, 5.61; N, 16.93; S, 15.51. Found: C, 57.91; H, 5.66; N, 16.68; S, 15.42.

[0234] (実施例65) 3-アミノ-4-[4-(3-トリルイル)—1, 4-ジアゼパン—1-イル]チエ
ノ[2, 3-b]ピリジン—2-カルボキサミド(例示化合物番号3-110)

(65a) tert-ブチル 4-(3-トリルイル)—1, 4-ジアゼパン—1-カルボキシラ
ー
ト

Org. Lett., 4, 581–584(2002)に記載された方法と同様に反応を行ない、標
記化合物を合成した。

褐色液体

IR (film) ν_{max} 2974, 1695, 1602, 1498, 1415, 1175, 930, 692 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.36 (4.5H, s), 1.44 (4.5H, s), 1.92–1.98 (2H, m),
2.28 (3H, s), 3.19 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.29 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.49–3.54 (6H, m),
6.46–6.48 (3H, m), 7.06 (1H, t, $J = 7.1$ Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_2$ 290.1994, found 290.1981;

MS (FAB) m/z : 290 $[\text{M}]^+$, 235, 217, 189, 120, 91, 70, 57;

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.16\text{H}_2\text{O}$: C, 69.62; H, 9.05; N, 9.55. Found: C, 69.71;

H, 9.36; N, 9.28.

(65b) 1-(3-トリルイル)-1, 4-ジアゼパン

tert-ブチル 4-フェニル-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラートの代わりに、実施例65(65a)で製造したtert-ブチル 4-(3-トリルイル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラートを用い、実施例57(57b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

黄色液体

IR (film) ν_{max} 2928, 1601, 1498, 1363, 1178, 765, 692 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.88 (2H, quint, $J = 4.3$ Hz), 2.29 (3H, s), 2.82 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.02 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 3.52-3.57 (4H, m), 6.47-6.51 (3H, m), 7.09 (2H, dd, $J = 1.9, 9.4$ Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2$ 190.1470, found 190.1456;

MS (EI) m/z : 190 [M^+], 160, 148, 134, 122, 105, 91, 77, 65, 43.

(65c) (2Z)-2-シアノ-3-[4-(3-トリルイル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]
ブタ-2-エンチオアミド

イソブチルアミンに代えて、実施例65(65b)で製造した1-(3-トリルイル)-1, 4-ジアゼパンを用い、実施例5(5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

淡黄色粉末

Mp 144-148 $^{\circ}\text{C}$;

IR (KBr) ν_{max} 3151, 2188, 1601, 1542, 1345, 1174, 912, 766 cm^{-1} ;

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 1.91-1.95 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.23 (3H, s), 3.48-3.54 (4H, m), 3.60-3.63 (2H, m), 3.68-3.71 (2H, m), 6.44 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 6.55-6.57 (2H, m), 7.03 (1H, t, $J = 7.0$ Hz), 8.34 (1H, brs), 9.01 (1H, brs);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{S}$ 315.1644, found 315.1645;

MS (FAB) m/z : 315 [$\text{M}+\text{H}^+$], 281, 256, 246, 173;

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{S}$: C, 64.93; H, 7.05; N, 17.82; S, 10.20. Found: C, 64.65;

H, 7.05; N, 17.73, S, 10.13.

(65d) (2Z)-2-シアノ-N-[(1E)-(ジメチルアミノ)メチレン]-3-[4-(3-トルイル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]ブタ-2-エンチオアミド

(2Z)-2-シアノ-3-[4-(4-メトキシフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]ブタ-2-エンチオアミドの代わりに、実施例65(65c)で製造した(2Z)-3-[4-(3-トルイル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]-2-シアノブタ-2-エンチオアミドを用い、実施例58(58d)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

黄色粉末

Mp 256-260°C (decomposition);

IR (KBr) ν_{max} 2178, 1608, 1394, 1292, 1181, 1118, 773, 692 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.94-1.99 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.54 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.68-3.77(6H, m), 6.43 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.55-6.58 (2H, m), 7.02 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 8.45 (1H, s);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{S}$ 370.2065, found 370.2057;

MS (FAB) m/z : 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 354, 336, 325, 298, 281, 235, 208, 196, 180, 173, 160, 134, 115, 90, 58;

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{S} \cdot 0.06\text{H}_2\text{O}$: C, 64.82; H, 7.38; N, 18.90; S, 8.65. Found: C, 64.85; H, 7.22; N, 18.61; S, 8.95.

(65e) 3-アミノ-4-[4-(3-トルイル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

(2Z)-2-シアノ-N-[(1E)-(ジメチルアミノ)メチレン]-3-[4-(4-メトキシフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]ブタ-2-エンチオアミドに代えて、実施例65(65d)で製造した(2Z)-2-シアノ-N-[(1E)-(ジメチルアミノ)メチレン]-3-[4-(3-トルイル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]ブタ-2-エンチオアミドを用いて、実施例58(58e)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

淡黄色粉末

Mp 209-212 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3327, 3169, 2830, 1637, 1579, 1498, 1373, 1234, 1182, 942, 767 cm^{-1}

;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.10–2.15 (2H, m), 2.22 (3H, s), 3.14–3.18 (2H, m), 3.26–3.28 (2H, m), 3.52 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.73 (2H, t, $J = 4.7$ Hz), 6.41 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.53–6.56 (2H, m), 6.97 (2H, brs), 7.01 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.06 (2H, brs), 8.37 (1H, d, $J = 5.5$ Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ON}_5\text{S}$ 382.1702, found 382.1699;

MS (FAB) m/z : 382 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 365, 248, 230, 218, 202, 176;

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{OS} \cdot 0.08\text{H}_2\text{O}$: C, 62.73; H, 6.10; N, 18.29; S, 8.37. Found: C, 62.56; H, 6.08; N, 18.14; S, 8.32.

[0235] (実施例66) 3-アミノ-4-{4-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-132)

実施例64(64e)で製造した3-アミノ-4-{4-[4-(メチルチオ)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(57mg, 0.14mmol)をメタノール(5mL)に溶解し、過ヨウ素酸ナトリウム(33mg, 0.15mmol)の水溶液(1mL)を加え、1時間加熱還流した。反応液に水(10mL)を加え、2時間攪拌後、生成した粉末をろ取し、標記目的化合物(53mg, 収率89%)を得た。

白色粉末

Mp 153–157 $^{\circ}\text{C}$;

IR (KBr) ν_{max} 3439, 3324, 3182, 1646, 1592, 1505, 1367, 1093, 1037, 939, 814 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.13–2.17 (2H, m), 2.67 (3H, s), 3.18–3.22 (2H, m), 3.29–3.31 (2H, m), 3.61 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.84 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 6.93 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.94 (2H, brs), 7.09 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.09 (2H, brs), 7.49 (2H, t, $J = 9.0$ Hz), 8.40 (1H, d, $J = 5.1$ Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_5\text{S}$ 430.1371, found 430.1386;

MS (FAB) m/z : 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 412, 395, 242, 230, 204, 166, 65;

Anal. Calcd for $C_{20}H_{23}N_5O_2S \cdot 2.1H_2O$: C, 51.40; H, 5.87; N, 14.98; S, 13.72.

Found: C, 51.61; H, 5.87; N, 15.00; S, 13.52.

[0236] (実施例67) 3-アミノ-4-[4-(2-メトキシフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド (例示化合物番号3-122)

(67a) tert-ブチル 4-(2-メトキシフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

Org. Lett., 4, 581-584 (2002)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

褐色液体

IR (film) ν_{\max} 2975, 1694, 1503, 1415, 1242, 1165, 1029, 745 cm^{-1} ;

1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.14-1.46 (9H, m), 1.89-2.00 (2H, m), 3.18-3.31 (4H, m), 3.48-3.62 (4H, m), 3.83 (3H, s), 6.81-6.93 (4H, m);

HRMS m/z calcd for $C_{17}H_{26}O_3N_2$ 306.1943, found 306.1972;

MS (EI) m/z: 306 [M^+], 249, 233, 205, 188, 176, 162, 150, 134, 120, 57.

(67b) 1-(2-メトキシフェニル)-1, 4-ジアゼパン

tert-ブチル 4-フェニル-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレートの代わりに、実施例67(67a)で製造したtert-ブチル 4-(2-メトキシフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレートを用い、実施例57(57b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

黄色液体

IR (film) ν_{\max} 2938, 1593, 1502, 1242, 1028, 744 cm^{-1} ;

1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.96 (2H, quint, J = 5.9 Hz), 3.05 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.11 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.30-3.34 (4H, m), 3.84 (3H, s), 6.83-6.96 (4H, m);

HRMS m/z calcd for $C_{12}H_{18}ON_2$ 206.1419, found 206.1417;

MS (EI) m/z: 206 [M^+], 176, 164, 150, 136, 120, 109, 91, 77, 43.

(67c) (2Z)-2-シアノ-3-[4-(2-メトキシフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]ブタ-2-エンチオアミド

イソブチルアミンに代えて、実施例67(67b)で製造した1-(2-メトキシフェニル)

—1, 4—ジアゼパンを用い、実施例5 (5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

黄色アモルファス

IR (KBr) ν_{max} 3287, 3171, 2918, 2184, 1607, 1533, 1452, 1238, 1024, 751 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.93–1.98 (2H, m), 2.33 (3H, s), 3.14–3.17 (2H, m), 3.25–3.37 (2H, m), 3.60–3.66 (4H, m), 3.75 (3H, s), 6.79–6.90 (4H, m), 8.23 (1H, brs), 8.91 (1H, brs);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ON}_4\text{S}$ 331.1593, found 331.1587;

MS (FAB) m/z : 331 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 315, 273, 200, 165, 63.

(67d) 3—アミノ—4—[4—(2—メトキシフェニル)—1, 4—ジアゼパン—1—イル]チエノ[2, 3—b]ピリジン—2—カルボキサミド

(2Z)—3—[4—(2—クロロフェニル)—1, 4—ジアゼパン—1—イル]—2—シアノブター—2—エンチオアミドに代えて、実施例67 (67c)で製造した(2Z)—2—シアノ—3—[4—(2—メトキシフェニル)—1, 4—ジアゼパン—1—イル]ブター—2—エンチオアミドを用い、実施例61 (61d)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

淡黄色粉末

Mp 179–184 $^{\circ}\text{C}$;

IR (KBr) ν_{max} 3440, 3314, 3141, 1581, 1500, 1371, 1235, 937, 751 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.04–2.10 (2H, m), 3.25–3.40 (8H, m), 3.75 (3H, s), 6.80–6.93 (4H, m), 7.05 (2H, brs), 7.08 (2H, brs), 7.11 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 8.39 (1H, d, $J = 5.5$ Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_5\text{S}$ 398.1651, found 398.1653;

MS (FAB) m/z : 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 273, 246, 200, 63;

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} \cdot 0.14\text{H}_2\text{O}$: C, 60.05; H, 5.87; N, 17.51; S, 8.02. Found: C, 59.87; H, 5.87; N, 17.43; S, 7.85.

[0237] (実施例68) 3—アミノ—4—[4—(3—メトキシフェニル)—1, 4—ジアゼパン—1—イル]チエノ[2, 3—b]ピリジン—2—カルボキサミド (例示化合物番号3—123)

(68a) tert-ブチル 4-(3-メトキシフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラート

Org. Lett., 4, 581-584 (2002)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

褐色液体

IR (film) ν_{max} 2973, 1694, 1612, 1500, 1416, 1165, 930, 753 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.37 (4.5H, s), 1.44 (4.5H, s), 1.93-2.00 (2H, m), 3.19 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.28-3.30 (1H, m), 3.49-3.55 (6H, m), 3.77 (3H, s), 6.23-6.25 (2H, m), 6.32 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.11 (1H, t, $J = 7.0$ Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}_2$ 306.1943, found 306.1937;

MS (EI) m/z : 306 [M^+], 250, 235, 205, 188, 176, 162, 150, 121, 70, 57;

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0.38\text{H}_2\text{O}$: C, 65.18; H, 8.61; N, 8.94. Found: C, 65.22; H, 8.59; N, 8.79.

(68b) 1-(3-メトキシフェニル)-1, 4-ジアゼパン

tert-ブチル 4-フェニル-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラートの代わりに、実施例68(68a)で製造したtert-ブチル 4-(3-メトキシフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラートを用い、実施例57(57b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

黄色液体

IR (film) ν_{max} 2935, 1611, 1500, 1166, 1054, 923, 752, 688 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.88 (2H, quint, $J = 5.9$ Hz), 2.82 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.01 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.51-3.57 (4H, m), 3.78 (3H, s), 6.21-6.24 (2H, m), 6.32 (1H, dd, $J = 1.9, 9.4$ Hz), 7.11 (1H, t, $J = 9.4$ Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ON}_2$ 206.1420, found 206.1403;

MS (EI) m/z : 206 [M^+], 164, 150, 138, 121, 70, 56.

(68c) (2Z)-2-シアノ-3-[4-(3-メトキシフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]ブタ-2-エンチオアミド

イソブチルアミンに代えて、実施例68(68b)で製造した1-(3-メトキシフェニル)

—1, 4—ジアゼパンを用い、実施例5 (5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

淡黄色粉末

Mp 129–131 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3349, 3154, 2939, 2187, 1611, 1541, 1344, 1167, 1058, 914, 749 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.91–1.94 (2H, m), 2.23 (3H, s), 3.49–3.54 (4H, m), 3.59–3.62 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.69–3.73 (2H, m), 6.21 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.25 (1H, s), 6.35 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.05 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 8.35 (1H, brs), 9.02 (1H, brs);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ON}_4\text{S}$ 331.1592, found 331.1575;

MS (FAB) m/z : 331 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 246, 200, 165, 63;

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{OS}$: C, 61.79; H, 6.71; N, 16.95; S, 9.70. Found: C, 61.72; H, 6.66; N, 16.85, S, 9.44.

(68d) 4-[4-(3-メトキシフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

実施例68 (68c)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-[4-(3-メトキシフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]ブタ-2-エンチオアミド(476mg, 1.44mmol)とN, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(344mg, 2.88mmol)をエタノール(15mL)に混合し、室温で18時間攪拌した。析出した結晶を濾取し490mg(収率27%)の標記化合物を得た。

淡黄色粉末

Mp 224–227°C (decomposition);

IR (KBr) ν_{max} 2955, 2208, 1608, 1499, 1256, 1166, 1052, 929, 756, 687 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 1.90–1.95 (2H, m), 3.51 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.69 (3H, s), 3.71–3.73 (4H, m), 3.95 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 6.20 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.26 (1H, s), 6.37 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.43 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.05 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 12.51 (1H, brs);

HRMS m/z calcd for $C_{18}H_{21}ON_4S$ 341.1436, found 341.1445;

MS (FAB) m/z : 341 $[M+H]^+$, 273, 246, 200, 165, 63;

Anal. Calcd for $C_{18}H_{20}N_4OS \cdot 0.12H_2O$: C, 63.10; H, 5.95; N, 16.35; S, 9.36. Found: C, 62.84; H, 5.97; N, 16.35, S, 9.36.

(68e) 3-アミノ-4-[4-(3-メトキシフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

4-(イソブチルアミノ)-2-チオキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルに代えて、実施例68(68d)で製造した4-[4-(3-メトキシフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]-2-チオキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用い、実施例5(5c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

淡黄色粉末

Mp 193-195 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3426, 3319, 3145, 1611, 1499, 1372, 1228, 1167, 1054, 943, 822 cm^{-1} ;

1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.11-2.16 (2H, m), 3.16-3.21 (2H, m), 3.26-3.30 (2H, m), 3.53 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.70 (3H, s), 3.75 (2H, t, $J = 4.7$ Hz), 6.22 (1H, dd, $J = 2.4, 8.2$ Hz), 6.26 (1H, t, $J = 2.4$ Hz), 6.37 (1H, dd, $J = 2.4, 8.2$ Hz), 7.00 (2H, brs), 7.04-7.08 (2H, m), 7.09 (2H, brs), 8.40 (1H, d, $J = 5.5$ Hz);

HRMS m/z calcd for $C_{20}H_{24}O_2N_5S$ 398.1651, found 398.1639;

MS (FAB) m/z : 398 $[M+H]^+$, 273, 246, 200, 63;

Anal. Calcd for $C_{20}H_{23}N_5OS \cdot 0.16H_2O$: C, 60.00; H, 5.87; N, 17.49; S, 8.01. Found: C, 59.86; H, 5.67; N, 17.29; S, 7.83.

[0238] (実施例69) 3-アミノ-4-[4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド (例示化合物番号3-118)

(69a) tert-ブチル 4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

Org. Lett., 4, 581-584 (2002)に記載された方法と同様に反応を行ない、標

記化合物を合成した。

褐色液体

IR (film) ν_{max} 2975, 1694, 1509, 1416, 1366, 1232, 1170, 931, 762 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.34 (4.5H, s), 1.42 (4.5H, s), 1.91–1.95 (2H, m), 2.20 (3H, s), 3.18 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.29 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.44–3.55 (6H, m), 6.37–6.44 (2H, m), 6.81 (1H, t, $J = 8.6$ Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_2\text{F}$ 308.1900, found 308.1892;

MS (EI) m/z : 308 [M^+], 253, 251, 207, 205, 164, 152, 138, 123, 109, 57;

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_2$: C, 66.21; H, 8.17; N, 9.08; F, 6.16. Found: C, 66.50; H, 7.29; N, 8.88; F, 6.18.

(69b) 1-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-1, 4-ジアゼパン

tert-ブチル 4-フェニル-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラートの代わりに、実施例69(69a)で製造したtert-ブチル 4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラートを用い、実施例57(57b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

黄色液体

IR (film) ν_{max} 2929, 1615, 1509, 1228, 839, 797, 761 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.88 (2H, quint, $J = 6.3$ Hz), 2.23 (3H, s), 2.83 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.02 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.48–3.54 (4H, m), 6.42–6.48 (2H, m), 6.85 (1H, t, $J = 9.0$ Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{F}$ 208.1575, found 208.1353;

MS (EI) m/z : 208 [M^+], 178, 166, 152, 138, 123, 109, 43;

(69c) (2Z)-2-シアノ-3-[4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]ブタ-2-エンチオアミド

イソブチルアミンに代えて、実施例69(69b)で製造した1-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-1, 4-ジアゼパンを用い、実施例5(5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

淡黄色粉末

Mp 146–150°C (decomposition);

IR (KBr) ν_{max} 3328, 3152, 2189, 1627, 1543, 1508, 1389, 1220, 1056, 917, 868, 801 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.88–1.96 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.48–3.53 (4H, m), 3.60–3.62 (2H, m), 3.66–3.69 (2H, m), 6.54–6.60 (1H, m), 6.64–6.67 (1H, m), 6.92 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 8.35 (1H, brs), 9.01 (1H, brs);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4$ FS 333.1536, found 333.1534;

MS (FAB) m/z : 333 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 299, 274, 207, 191, 178, 164, 123, 65, 51;

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{S}$: C, 61.42; H, 6.37; N, 16.85; S, 9.65. Found: C, 61.18; H, 6.29; N, 16.71, S, 9.74.

(69d) (2Z)–2–シアノ–N–[(1E)–(ジメチルアミノ)メチレン]–3–[4–(4–フルオロ–3–メチルフェニル)–1, 4–ジアゼパン–1–イル]ブタ–2–エンチオアミド

(2Z)–2–シアノ–3–[4–(4–メトキシフェニル)–1, 4–ジアゼパン–1–イル]ブタ–2–エンチオアミドの代わりに、実施例69(69c)で製造した(2Z)–3–[4–(4–フルオロ–3–メチルフェニル)–1, 4–ジアゼパン–1–イル]–2–シアノブタ–2–エンチオアミドを用い、実施例58(58d)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

黄色粉末

Mp 148–150 °C;

IR (KBr) ν_{max} 2923, 2178, 1609, 1509, 1324, 1292, 1118, 1015, 512 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.94–1.99 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.51 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.72 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.73–3.77 (4H, m), 6.55–6.59 (1H, m), 6.64–6.66 (1H, m), 6.80 (1H, t, $J = 9.3$ Hz), 8.45 (1H, s);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{FS}$ 388.1971, found 388.1962;

MS (FAB) m/z : 388 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 354, 299, 273, 165, 120, 65, 51;

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{S}$: C, 61.99; H, 6.76; N, 18.07; F, 4.90; S, 8.27. Found:

C, 61.75; H, 6.57; N, 17.81; F, 4.77; S, 8.31.

(69e) 3-アミノ-4-[4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-1, 4-ジアゼパ
ン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

(2Z)-2-シアノ-N-[(1E)-(ジメチルアミノ)メチレン]-3-[4-(4-メトキシ
フェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]ブタ-2-エンチオアミドに代えて、実施例
69(69d)で製造した(2Z)-2-シアノ-N-[(1E)-(ジメチルアミノ)メチレン]-3
-[4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]ブタ-2
-エンチオアミドを用いて、実施例58(58e)に記載された方法と同様に反応を行な
い、標記化合物を得た。

白色粉末

Mp 194-197 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3414, 3326, 3172, 1637, 1579, 1507, 1374, 1209, 943 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.10-2.18 (2H, m), 2.18 (3H, s), 3.15-3.21 (2H,
m), 3.27-3.29 (2H, m), 3.50 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.71 (2H, t, J = 4.7 Hz), 6.52-6.56
(1H, m), 6.62-6.64 (1H, m), 6.91 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.98 (2H, brs), 7.06 (1H, d, J
= 5.5 Hz), 7.07 (2H, brs), 8.38 (1H, d, J = 5.5 Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ON}_5\text{FS}$ 400.1607, found 400.1632;

MS (FAB) m/z: 400 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 383, 275, 236, 209;

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{OS} \cdot 0.14\text{H}_2\text{O}$: C, 59.75; H, 5.59; N, 17.42; F, 4.73; S,
7.98. Found: C, 59.82; H, 5.58; N, 17.42; F, 4.45; S, 7.71.

[0239] (実施例70) 3-アミノ-4-[4-(2-トリイル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエ
ノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-109)

(70a) tert-ブチル 4-(2-トリイル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラ
ー

J. Org. Chem., 68, 452-459(2003)に記載された方法と同様に反応を行な
い、標記化合物を合成した。

褐色液体

IR (film) ν_{max} 2975, 1695, 1492, 1413, 1159, 762, 725 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz}) \delta$ 1.47–1.48 (9H, m), 1.87–1.97 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.00–3.10 (4H, m), 3.52–3.60 (4H, m), 6.92 (1H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.01 (1H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.08–7.14 (2H, m);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_2$ 290.1994, found 290.1977;

MS (FAB) m/z : 290 [M^+], 249, 233, 189, 166, 146, 130, 95, 51.

(70b) 1-(2-トルイル)-1,4-ジアゼパン

tert-ブチル 4-フェニル-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシラートの代わりに、実施例70(70a)で製造したtert-ブチル 4-(2-トルイル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシラートを用い、実施例57(57b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

黄色液体

IR (film) ν_{max} 2938, 2831, 1598, 1492, 1458, 1213, 1163, 1114, 759, 724 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz}) \delta$ 1.89 (2H, quint, $J = 5.9 \text{ Hz}$), 2.32 (3H, s), 3.02 (2H, t, $J = 4.3 \text{ Hz}$), 3.07 (2H, t, $J = 5.9 \text{ Hz}$), 3.12–3.17 (4H, m), 6.94 (1H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.07 (1H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.12–7.17 (2H, m);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2$ 190.1470, found 190.1443;

MS (EI) m/z : 190 [M^+], 160, 148, 134, 118, 105, 91, 77, 65, 43.

(70c) (2Z)-2-シアノ-3-[4-(2-トルイル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]ブタ-2-エンチオアミド

イソブチルアミンに代えて、実施例70(70b)で製造した1-(2-トルイル)-1,4-ジアゼパンを用い、実施例5(5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

淡黄色粉末

Mp 99–100 $^{\circ}\text{C}$;

IR (KBr) ν_{max} 3286, 3173, 2184, 1599, 1521, 1410, 1294, 1220, 881, 765 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6, 500 \text{ MHz}) \delta$ 2.00–2.04 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.01 (2H, t, $J = 5.4 \text{ Hz}$), 3.16–3.17 (2H, m), 3.66 (2H, t, $J = 5.4 \text{ Hz}$), 3.70–3.72 (2H, m), 6.95 (1H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 7.07 (1H, d, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 7.12–7.17 (2H, m), 8.27

(1H, brs), 8.93 (1H, brs);

HRMS m/z calcd for $C_{17}H_{23}N_4S$ 315.1644, found 315.1643;

MS (FAB) m/z : 315 $[M+H]^+$, 281, 256, 189, 173, 65, 39;

Anal. Calcd for $C_{17}H_{22}N_4S \cdot 0.56H_2O$: C, 62.92; H, 7.18; N, 17.26; S, 9.88. Found: C, 62.65; H, 6.88; N, 17.11, S, 9.13.

(70d) 3-アミノ-4-[4-(2-トルイル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

(2Z)-3-[4-(2-クロロフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-2-シアノブター-2-エンチオアミドに代えて、実施例70(70c)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-[4-(2-トルイル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]ブター-2-エンチオアミドを用い、実施例61(61d)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。
淡黄色粉末

Mp 206-209°C (decomposition);

IR (KBr) ν_{max} 3427, 3308, 3142, 1583, 1493, 1374, 1228, 1053, 944, 767 cm^{-1} ;

1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.97-2.04 (2H, m), 2.23 (3H, s), 3.11 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.22-3.25 (2H, m), 3.38-3.42 (2H, m), 6.84-6.88 (1H, m), 7.00-7.10 (7H, m), 8.34 (1H, d, $J = 5.5$ Hz);

HRMS m/z calcd for $C_{20}H_{24}ON_5S$ 382.1702, found 382.1701;

MS (FAB) m/z : 382 $[M+H]^+$, 246, 185, 107;

Anal. Calcd for $C_{20}H_{23}N_5OS$: C, 62.97; H, 6.08; N, 18.36. Found: C, 62.79; H, 6.27; N, 18.20.

[0240] (実施例71) 3-アミノ-4-[4-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-117)

(71a) tert-ブチル 4-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

Org. Lett., 4, 581-584(2002)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

褐色液体

IR (film) ν_{max} 2975, 1695, 1634, 1518, 1416, 1366, 1246, 1171, 1124, 930 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.38 (4.5H, s), 1.45 (4.5H, s), 1.93–1.99 (2H, m), 2.14 (3H, s), 3.20 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.30 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.45–3.55 (6H, m), 6.33–6.36 (2H, m), 6.96 (1H, t, $J = 8.6$ Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_2\text{F}$ 308.1900, found 308.1877;

MS (EI) m/z : 308 [M^+], 253, 207, 178, 164, 152, 138, 123, 109, 57.

(71b) 1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-1, 4-ジアゼパン

tert-ブチル 4-フェニル-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラートの代わりに、実施例71(71a)で製造したtert-ブチル 4-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラートを用い、実施例57(57b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

黄色液体

IR (film) ν_{max} 2929, 1634, 1518, 1459, 1119, 927, 822 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.88 (2H, quint, $J = 5.9$ Hz), 2.14 (3H, s), 2.82 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.01 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.50 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 5.53 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 6.34–6.38 (2H, m), 6.97 (1H, t, $J = 9.0$ Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{F}$ 208.1576, found 208.1360;

MS (EI) m/z : 208 [M^+], 178, 166, 152, 138, 123, 109, 44.

(71c) (2Z)-2-シアノ-3-[4-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]ブタ-2-エンチオアミド

イソブチルアミンに代えて、実施例71(71b)で製造した1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-1, 4-ジアゼパンを用い、実施例5(5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

黄色粉末

Mp 155–157°C (decomposition);

IR (KBr) ν_{max} 3163, 2184, 1632, 1516, 1350, 1173, 1120, 872 cm^{-1} ;

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 1.90–1.94 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.25 (3H, s),

3.51–3.53 (4H, m), 3.59–3.61 (2H, m), 3.70–3.72 (2H, m), 6.50 (1H, dd, $J = 2.4$, 8.8 Hz), 6.56 (1H, dd, $J = 2.4$, 13.8 Hz), 7.02 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 8.35 (1H, brs), 9.01 (1H, brs);

HRMS m/z calcd for $C_{17}H_{21}N_4FSNa$ 355.1369, found 355.1354;

MS (ESI) m/z : 355.14 $[M+Na]^+$;

Anal. Calcd for $C_{17}H_{21}FN_4S$: C, 61.42; H, 6.37; N, 16.85; F, 5.71. Found: C, 61.07; H, 6.21; N, 16.66, F, 6.06.

(71d) (2Z)–2–シアノ–N–[(1E)–(ジメチルアミノ)メチレン]–3–[4–(3–フルオロ–4–メチルフェニル)–1, 4–ジアゼパン–1–イル]ブタ–2–エンチオアミド

(2Z)–2–シアノ–3–[4–(4–メトキシフェニル)–1, 4–ジアゼパン–1–イル]ブタ–2–エンチオアミドの代わりに、実施例71(71c)で製造した(2Z)–3–[4–(3–フルオロ–4–メチルフェニル)–1, 4–ジアゼパン–1–イル]–2–シアノブタ–2–エンチオアミドを用い、実施例58(58d)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

黄色粉末

Mp 254–256 °C;

IR (KBr) ν_{max} 2925, 2177, 1608, 1517, 1397, 1291, 1120, 1013, 906, 512 cm^{-1} ;

1H NMR(DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 1.94–1.98 (2H, m), 2.07 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.53 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.71 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.77–3.81 (4H, m), 6.51 (1H, dd, $J = 2.4$, 8.3 Hz), 6.56 (1H, dd, $J = 2.4$, 13.7 Hz), 7.01 (1H, t, $J = 8.3$ Hz), 8.46 (1H, s);

HRMS m/z calcd for $C_{20}H_{27}N_5FS$ 388.1971, found 388.1986;

MS (FAB) m/z : 388 $[M+H]^+$, 354, 273, 242, 209, 166;

Anal. Calcd for $C_{20}H_{26}FN_5S$: C, 61.99; H, 6.76; N, 18.07; F, 4.90; S, 8.27. Found: C, 61.73; H, 6.87; N, 18.08; F, 4.92; S, 8.29.

(71e) 3–アミノ–4–[4–(3–フルオロ–4–メチルフェニル)–1, 4–ジアゼパン–1–イル]チエノ[2, 3–b]ピリジン–2–カルボキサミド

(2Z)-2-シアノ-N-[(1E)-(ジメチルアミノ)メチレン]-3-[4-(4-メトキシフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]ブタ-2-エンチオアミドに代えて、実施例71(71d)で製造した(2Z)-2-シアノ-N-[(1E)-(ジメチルアミノ)メチレン]-3-[4-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]ブタ-2-エンチオアミドを用いて、実施例58(58e)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

淡黄色粉末

Mp 79-83 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3440, 3323, 3177, 2926, 1633, 1578, 1517, 1368, 1118, 943, 824 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.07-2.15 (2H, m), 2.09 (3H, s), 3.15-3.20 (2H, m), 3.23-3.27 (2H, m), 3.51 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.73 (2H, t, J = 4.7 Hz), 6.47-6.54 (2H, m), 6.97 (2H, brs), 7.02 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.06 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.08 (2H, brs), 8.38 (1H, d, J = 5.5 Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ONFS}$ 400.1608, found 400.1559;

MS (FAB) m/z: 400 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 278, 246, 185, 83, 57;

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FNOS} \cdot 0.56\text{H}_2\text{O}$: C, 58.65; H, 5.69; N, 17.10; F, 4.64.

Found: C, 58.93; H, 6.04; N, 17.04; F, 4.89.

[0241] (実施例72) 3-アミノ-4-[4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシン-6-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-88)

(72a) tert-ブチル 4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシン-6-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシラート

Org. Lett., 4, 581-584(2002)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

褐色液体

IR (film) ν_{max} 2974, 1692, 1511, 1416, 1284, 1170, 1072, 931 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.39 (4.5H, s), 1.45 (4.5H, s), 1.92-1.99 (2H, m),

3.20 (1H, t, J = 6.3 Hz), 3.30 (1H, t, J = 5.9 Hz), 3.43–3.49 (4H, m), 3.53–3.55 (2H, m), 4.17–4.18 (2H, m), 4.22–4.23 (2H, m), 6.18–6.22 (2H, m), 6.72 (1H, d, J = 9.8 Hz);

HRMS m/z calcd for C₁₈H₂₇O₄N₂ 335.1971, found 335.1974;

MS (FAB) m/z: 334 [M⁺], 278, 246, 235, 189, 145, 139, 83, 57;

Anal. Calcd for C₁₈H₂₆N₃O₄•0.26H₂O: C, 63.76; H, 7.88; N, 8.27. Found: C, 63.75; H, 7.66; N, 8.02.

(72b) 1-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-6-イル)-1, 4-ジアゼパシン

tert-ブチル 4-フェニル-1, 4-ジアゼパシン-1-カルボキシラートの代わりに、実施例72(72a)で製造したtert-ブチル 4-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-6-イル)-1, 4-ジアゼパシン-1-カルボキシラートを用い、実施例57(57b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

黄色液体

IR (film) ν_{max} 2929, 1626, 1510, 1284, 1071, 822, 789 cm⁻¹;

¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.87 (2H, quint, J = 6.3 Hz), 2.82 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.00 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.45–3.50 (4H, m), 4.17–4.19 (2H, m), 4.22–4.24 (2H, m), 6.19–6.22 (2H, m), 6.72 (1H, d, J = 9.4 Hz);

HRMS m/z calcd for C₁₃H₁₈O₂N₂ 234.1368, found 234.1373;

MS (EI) m/z: 234 [M⁺], 204, 192, 178, 166, 149, 136, 117, 79, 56, 43.

(72c) (2Z)-2-シアノ-3-[4-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-6-イル)-1, 4-ジアゼパシン-1-イル]ブター-2-エンチオアミド

イソブチルアミンに代えて、実施例72(72b)で製造した1-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-6-イル)-1, 4-ジアゼパンを用い、実施例5(5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

黄色粉末

Mp 114–116 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3314, 3155, 2185, 1542, 1510, 1286, 1211, 1068, 869 cm⁻¹;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.88–1.84 (2H, m), 2.25 (3H, s), 3.40–3.45 (2H, m), 3.46–3.52 (2H, m), 3.59 (4H, brs), 4.10–4.12 (2H, m), 4.16–4.18 (2H, m), 6.24–6.27 (2H, m), 6.65 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.30 (1H, brs), 8.97 (1H, brs);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$ 359.1542, found 359.1540;

MS (FAB) m/z : 359 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 338, 273, 226, 182, 165, 120, 63;

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 59.30; H, 6.27; N, 15.37. Found: C, 59.04; H, 6.18; N, 15.71.

(72d) (2Z)–2–シアノ–3–[4–(2, 3–ジヒドロ–1, 4–ベンゾジオキシシン–6–イル)–1, 4–ジアゼパシン–1–イル]–N–[(1E)–(ジメチルアミノ)メチレン]ブター–2–エンチオアミド

(2Z)–2–シアノ–3–[4–(4–メトキシフェニル)–1, 4–ジアゼパシン–1–イル]ブター–2–エンチオアミドの代わりに、実施例72(72c)で製造した(2Z)–2–シアノ–3–[4–(2, 3–ジヒドロ–1, 4–ベンゾジオキシシン–6–イル)–1, 4–ジアゼパシン–1–イル]ブター–2–エンチオアミドを用い、実施例58(58d)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

黄色粉末

Mp 127–129 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3429, 2925, 2179, 1610, 1410, 1293, 1209, 1069, 513 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.92–1.98 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.45 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.67–3.72 (4H, m), 3.75–3.77 (2H, m), 4.11–4.13 (2H, m), 4.16–4.18 (2H, m), 6.26–6.29 (2H, m), 6.66 (1H, d, J = 9.4 Hz), 8.48 (1H, s);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$ 414.1964, found 414.1974;

MS (FAB) m/z : 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 380, 342, 273, 235, 178, 65, 39;

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 60.99; H, 6.58; N, 16.94; S, 7.75. Found: C, 60.86; H, 6.47; N, 16.79; S, 7.62.

(72e) 3–アミノ–4–[4–(2, 3–ジヒドロ–1, 4–ベンゾジオキシシン–6–イル)–1, 4–ジアゼパシン–1–イル]チエノ[2, 3–b]ピリジシン–2–カルボキサミド

(2Z)-2-シアノ-N-[(1E)-(ジメチルアミノ)メチレン]-3-[4-(4-メトキシフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]ブタ-2-エンチオアミドに代えて、実施例72(72d)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-[4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]-N-[(1E)-(ジメチルアミノ)メチレン]ブタ-2-エンチオアミドを用いて、実施例58(58e)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

淡黄色粉末

Mp 104-107 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3440, 3324, 1645, 1580, 1510, 1368, 1069, 625 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 2.07-2.13 (2H, m), 3.17-3.23 (2H, m), 3.24-3.29 (2H, m), 3.46 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.67 (2H, t, J = 4.9 Hz), 4.13-4.14 (2H, m), 4.18-4.20 (2H, m), 6.25-6.29 (2H, m), 6.69 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.98 (2H, brs), 7.08 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.09 (2H, brs), 8.41 (1H, d, J = 5.4 Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_3\text{S}$ 426.1600, found 426.1619;

MS (FAB) m/z: 426 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 409, 182, 165, 120, 63;

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 0.50\text{H}_2\text{O}$: C, 58.05; H, 5.57; N, 16.12. Found: C, 57.96; H, 5.85; N, 15.92.

[0242] (実施例73) 3-アミノ-4-{4-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1,4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-133)

実施例64(64e)で製造した3-アミノ-4-{4-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(68mg, 0.16mmol)をメタノール(5mL)に溶解し、オキソン(216mg, 0.35mmol)の水溶液(5mL)を加え、室温で18時間攪拌した。反応液に水(10mL)を加え、塩化メチレン/2-プロパノール(4:1)混合溶媒(3x10mL)で水層を抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール=20:1)を用いて精製し、標記目的化合物(16mg, 収率22%)を得た。

白色粉末

Mp 89–96 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3330, 1694, 1593, 1557, 1293, 1139, 772, 537 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.11–2.17 (2H, m), 3.00 (3H, s), 3.47 (2H, dd, J = 5.9, 7.4 Hz), 3.55–3.61 (4H, m), 3.68 (2H, t, J = 5.9 Hz), 5.83 (1H, brs), 6.69 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.77 (1H, d, J = 5.5 Hz), 6.88 (1H, brs), 7.70 (2H, t, J = 9.0 Hz), 8.42 (1H, d, J = 5.5 Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{NS}$ 446.1321, found 446.1307;

MS (FAB) m/z : 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 415, 273, 242, 165, 65.

[0243] (実施例74) 3-アミノ-4-{4-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド (例示化合物番号3-104)
(74a) tert-ブチル 4-(4-ジメチルアミノフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

J. Org. Chem., 65, 1158–(2000)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

淡褐色液体

IR (film) ν_{max} 2973, 1694, 1519, 1415, 1168, 930, 810 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.38 (4.5H, s), 1.44 (4.5H, s), 1.93–1.98 (2H, m), 2.81 (6H, s), 3.20 (1H, t, J = 6.3 Hz), 3.31 (1H, t, J = 6.3 Hz), 3.45–3.57 (6H, m), 6.67 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.76 (2H, d, J = 9.0 Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{NS}$ 320.2338, found 320.2338;

MS (FAB) m/z : 320 $[\text{M}]^+$, 263, 182, 165, 120, 63.

(74b) 1-(4-ジメチルアミノフェニル)-1, 4-ジアゼパン

tert-ブチル 4-フェニル-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレートの代わりに、実施例74(74a)で製造したtert-ブチル 4-(4-ジメチルアミノフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレートを用い、実施例57(57b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

淡黄色粉末

Mp 214–217°C (decomposition);

IR (film) ν_{max} 2934, 1520, 1472, 1323, 1194, 945, 813 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz) δ 2.32 (2H, quint, $J = 5.4$ Hz), 2.84 (6H, s), 3.24 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.33 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.52 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.73 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 6.68 (2H, d, $J = 9.3$ Hz), 6.76 (2H, d, $J = 9.3$ Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_3$ 219.1737, found 219.1752;

MS (EI) m/z : 219 [M^+], 189, 176, 163, 148, 134, 120.

(74c) (2Z)–2–シアノ–3–[4–(4–ジメチルアミノフェニル)–1, 4–ジアゼパン–1–イル]ブター–2–エンチオアミド

イソブチルアミンに代えて、実施例74(74b)で製造した1–(4–ジメチルアミノフェニル)–1, 4–ジアゼパンを用い、実施例5(5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

淡黄色粉末

Mp 161–164°C (decomposition);

IR (KBr) ν_{max} 3439, 3314, 3154, 2178, 1601, 1518, 1442, 1292, 1218, 1015, 877, 816 cm^{-1} ;

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 1.91–1.95 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.74 (6H, s), 3.41 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.51 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.58–3.62 (4H, m), 6.67 (2H, d, $J = 9.8$ Hz), 6.71 (2H, d, $J = 9.8$ Hz), 8.28 (1H, brs), 8.96 (1H, brs);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{S}$ 344.1909, found 344.1901;

MS (EI) m/z : 343 [M^+], 309, 218, 182, 65;

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{S}$: C, 62.94; H, 7.34; N, 20.39; S, 9.34. Found: C, 62.66; H, 7.06; N, 20.28, S, 9.11.

(74d) 4–{4–[4–(ジメチルアミノ)フェニル]–1, 4–ジアゼパン–1–イル}–2–チオキソ–1, 2–ジヒドロピリジン–3–カルボニトリル

(2Z)–2–シアノ–3–(イソブチルアミノ)ブター–2–エンチオアミドに代えて、実施例74(74c)で製造した(2Z)–2–シアノ–3–[4–(4–ジメチルアミノフェニル)–1, 4–ジアゼパン–1–イル]ブター–2–エンチオアミドを用い、実施例5(5b)に記

載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

淡褐色粉末

Mp 186–188 °C;

IR (KBr) ν_{max} 2948, 2204, 1625, 1517, 1243, 1142, 929, 810 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 1.92–1.95 (2H, m), 2.73 (6H, s), 3.42 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.63 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.71 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.93 (2H, t, J = 5.4 Hz), 6.42 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.66 (2H, d, J = 9.3 Hz), 6.69 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.35 (1H, d, J = 7.8 Hz), 12.52 (1H, brs);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{S}$ 354.1753, found 354.1772;

MS (FAB) m/z : 353 [M^+], 182, 165, 65.

(74e) 3-アミノ-4-{4-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

4-(イソブチルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルに代えて、実施例74(74d)で製造した4-[4-(4-ジメチルアミノフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用い、実施例5(5c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

白色粉末

Mp 174–176 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3438, 3324, 2944, 1644, 1579, 1517, 1368, 1230, 940, 811 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 2.07–2.12 (2H, m), 2.75 (6H, s), 3.20–3.25 (2H, m), 3.26–3.30 (2H, m), 3.47 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.67 (2H, t, J = 4.4 Hz), 6.71 (4H, s), 6.97 (2H, brs), 7.07–7.08 (3H, m), 8.40 (1H, d, J = 5.4 Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ON}_6\text{S}$ 411.1967, found 411.1945;

MS (FAB) m/z : 411 [$\text{M}+\text{H}^+$], 394, 273, 242, 200, 189, 175, 93;

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{OS}\cdot 0.16\text{H}_2\text{O}$: C, 61.01; H, 6.42; N, 20.33; S, 7.76. Found: C, 60.75; H, 6.34; N, 20.20; S, 7.94.

[0244] (実施例75) 3-アミノ-6-メチル-4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-76)

(75a) (1-エトキシエチリデン)マロノニトリル

マロノニトリル(4.41g, 66.8mmol)及びオルト酢酸トリエチル(14.7mL, 80.2mmol)の酢酸(1mL)溶液を1時間80℃で撹拌した。反応液を室温に冷却し、生成した粉末をろ取し、標記目的化合物(7.14g, 収率79%)を得た。

白色粉末

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.32 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.45 (3H, s), 4.42 (2H, q, $J = 7.0$ Hz).

(75b) [1-(4-フェニルピペラジン-1-イル)エチリデン]マロノニトリル

実施例75(75a)で製造した(1-エトキシエチリデン)マロノニトリル(1.36g, 10mmol)のエタノール(40mL)懸濁液に1-フェニルピペラジン(1.68mL, 11mmol)を加え15時間室温で撹拌した。生成した粉末をろ取し、標記目的化合物(1.74g, 収率69%)を得た。

白色粉末

Mp 188-190 °C;

IR (KBr) ν_{max} 2199, 1560, 1450, 1236, 998, 763 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 2.32 (3H, s), 3.32-3.34 (4H, m), 3.88 (4H, brs), 6.78 (1H, t, $J = 8.6$ Hz), 6.91 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.22 (2H, t, $J = 8.6$ Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4$ 252.1375, found 252.1372;

MS (EI) m/z : 252 [M^+], 210, 160, 146, 132, 126, 119, 105, 91, 77, 65;

Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4$: C, 71.40; H, 6.39; N, 22.21. Found: C, 71.16; H, 6.41; N, 22.25.

(75c) [(2E)-3-(ジメチルアミノ)-1-(4-フェニルピペラジン-1-イル)ブタ-2-エニリデン]マロノニトリル

実施例75(75b)で製造した[1-(4-フェニルピペラジン-1-イル)エチリデン]マロノニトリル(1.74g, 6.9mmol)のキシレン(10mL)懸濁液にジメチルアセトアミドジメチルアセタール(5.0mL, 34.5mmol)を加え4時間加熱還流した。反応液を濃

縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(100%酢酸エチル)を用いて精製し、さらに、得られた固体をエーテルで洗浄し、標記目的化合物(1.23g, 収率55%)を得た。

黄色粉末

Mp 181–184 °C;

IR (KBr) ν_{max} 2193, 1557, 1511, 1440, 1375, 1258, 1023, 765, 551 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.18 (3H, s), 3.04 (6H, s), 3.24 (4H, t, $J = 5.1$ Hz), 3.68 (4H, t, $J = 5.1$ Hz), 4.53 (1H, s), 6.81 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.95 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.24 (2H, t, $J = 7.8$ Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_5$ 321.1953, found 321.1938;

MS (EI) m/z : 321 [M^+], 277, 256, 189, 160, 132, 72;

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_5$: C, 71.00; H, 7.21; N, 21.79. Found: C, 71.03; H, 7.21; N, 21.60.

(75d) 6-メチル-2-オキソ-4-(4-フェニルピペラジーン-1-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

実施例75(75c)で製造した[(2E)-3-(ジメチルアミノ)-1-(4-フェニルピペラジーン-1-イル)ブター-2-エニリデン]マロノニトリル(1.22g, 3.8mmol)を酢酸/水(4:1)混合溶媒(10mL)に溶解し1時間加熱還流した。反応液を室温に冷却し、水(10mL)を加え、生成した粉末をろ取し、標記目的化合物(0.87g, 収率85%)を得た。

黄色粉末

Mp >270 °C;

IR (KBr) ν_{max} 2837, 2202, 1618, 1497, 1447, 1230, 1003, 755 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.14 (3H, s), 3.27 (4H, t, $J = 5.1$ Hz), 3.76 (4H, t, $J = 5.1$ Hz), 6.02 (1H, s), 6.81 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.96 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.24 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 11.40 (1H, brs);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ON}_4$ 294.1481, found 294.1477;

MS (EI) m/z : 294 [M^+], 276, 252, 189, 162, 132, 105, 91, 77;

Anal. Calcd for $C_{17}H_{18}N_4O \cdot 0.16H_2O$: C, 68.69; H, 6.21; N, 18.85. Found: C, 69.00; H, 6.16; N, 18.49.

(75e) 2-クロロ-6-メチル-4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)ニコチノニトリル

実施例75(75d)で製造した6-メチル-2-オキソ-4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル(223mg, 0.76mmol)の1,4-ジオキサン(3mL)溶液にN,N-ジメチルアニリン(75 μ L, 0.53mmol)及びオキシ塩化リン(1.6mL, 17.4mmol)を加え2時間加熱還流した。反応液を濃縮し、得られた残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)を加えたのち、水層を酢酸エチル(3x10mL)で抽出し、抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2:1)を用いて精製し、標記目的化合物(117mg, 収率49%)を得た。

黄色粉末

Mp 139-140 °C;

IR (KBr) ν_{max} 2830, 2216, 1582, 1502, 1447, 1229, 989, 758, 695 cm^{-1} ;

1H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 2.49 (3H, s), 3.36 (4H, t, J = 5.1 Hz), 3.68 (4H, t, J = 5.1 Hz), 6.57 (1H, s), 6.89-6.95 (3H, m), 7.29 (2H, dd, J = 7.1, 8.6 Hz);

HRMS m/z calcd for $C_{17}H_{17}N_4Cl$ 312.1142, found 312.1147;

MS (EI) m/z: 312 [M⁺], 294, 270, 206, 194, 179, 152, 132, 105, 91, 77;

Anal. Calcd for $C_{17}H_{17}ClN_4$: C, 65.28; H, 5.48; N, 17.91. Found: C, 65.11; H, 5.14; N, 17.69.

(75f) 3-アミノ-6-メチル-4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例75(75e)で製造した2-クロロ-6-メチル-4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)ニコチノニトリル(92mg, 0.29mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(0.6mL)溶液に2-メルカプトアセトアミド(純度約70%)(48mg, 0.52mmol)と8N水酸化ナトリウム水溶液(0.1mL)を加え、室温で一時間攪拌した。反応溶液に水を加え析出した結晶を濾取し90mg(収率84%)の標記化合物を得た。

淡黄色晶

Mp 247–250 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3435, 2828, 1651, 1581, 1494, 1365, 1223, 993, 762, 694 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.50 (3H, s), 2.88–3.70(8H, m), 6.80 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.90 (2H, brs), 6.95 (1H, s), 7.00 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.04 (2H, brs), 7.23 (2H, t, J = 7.4 Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ON}_5\text{S}$ 367.1467, found 367.1450;

MS (EI) m/z : 367 [M^+], 262, 244, 230, 218, 190, 175, 132, 120, 104, 91, 77;

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{OS}$: C, 62.10; H, 5.76; N, 19.06. Found: C, 62.38; H, 5.84; N, 18.84.

- [0245] (実施例76) 3-アミノ-4-[4-(4-フルオロフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-89)
(76a) tert-ブチル 4-(4-フルオロフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

Org. Lett., 4, 581–584 (2002)の記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

白色粉末(収率45%)

Mp 88–89 °C;

IR (KBr) ν_{max} 2968, 2921, 1682, 1515, 1418, 1244, 828 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.36 (4.5H, s), 1.43 (4.5H, s), 1.90–2.01 (2H, m), 3.21 (1H, t, J = 5.9 Hz), 3.32 (1H, t, J = 5.9 Hz), 3.46–3.63 (6H, m), 6.61 (2H, dd, J = 9.4, 4.3 Hz), 6.92 (2H, t, J = 8.6 Hz);

MS (EI) m/z : 294 [M^+], 238, 223, 193;

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_2 \cdot 0.14\text{H}_2\text{O}$: C, 64.73; H, 7.90; N, 9.44; F, 6.40. Found: C, 64.77; H, 7.92; N, 9.36; F, 6.37.

(76b) 1-(4-フルオロフェニル)-1, 4-ジアゼパン

tert-ブチル 4-フェニル-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレートに代えて、実施例76(76a)で製造したtert-ブチル 4-(4-フルオロフェニル)-1, 4-ジ

アゼパン-1-カルボキシラートを用いて、実施例57(57b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

淡黄色油状物(収率81%)

IR (film) ν_{\max} 3322, 2935, 1611, 1513, 1228, 814 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.89 (2H, quint, $J = 5.9$ Hz), 2.83 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.02 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.51 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.54 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 6.61 (2H, dd, $J = 9.3, 4.4$ Hz), 6.91 (2H, t, $J = 9.3$ Hz);

MS (EI) m/z : 194 [M^+], 164, 152, 138.

(76c) (2Z)-2-シアノ-3-[4-(4-フルオロフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]ブタ-2-エンチオアミド

イソブチルアミンに代えて、実施例76(76b)で製造した1-(4-フルオロフェニル)-1,4-ジアゼパンを用い、実施例5(5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

黄土色粉末(収率30%)

Mp 150-152 $^{\circ}\text{C}$;

IR (KBr) ν_{\max} 3356, 3269, 3178, 2177, 1615, 1537, 1507 cm^{-1} ;

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 1.89-1.98 (2H, m), 2.23 (3H, s), 3.47-3.54 (4H, m), 3.57-3.63 (2H, m), 3.66-3.72 (2H, m), 6.74 (2H, dd, $J = 9.0, 4.3$ Hz), 6.97 (2H, t, $J = 9.0$ Hz), 8.31 (1H, bs), 8.96 (1H, bs);

MS (FAB) m/z : 319 [$\text{M}+\text{H}]^+$, 273, 259, 242;

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{S}\cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$: C, 59.02; H, 6.13; N, 17.21. Found: C, 58.73; H, 5.84; N, 17.20.

(76d) (2Z)-2-シアノ-N-[(1E)-(ジメチルアミノ)メチレン]-3-[4-(4-フルオロフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]ブタ-2-エンチオアミド

(2Z)-2-シアノ-3-[4-(4-メトキシフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]ブタ-2-エンチオアミドに代えて、実施例76(76c)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-[4-(4-フルオロフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]ブタ-2-エンチオアミドを用い、実施例58(58d)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化

化合物を得た。

黄色粉末(収率73%)

Mp 127-128 °C (decomposition);

IR (KBr) ν_{max} 2924, 2182, 1610, 1510, 1421, 1395, 1324, 1293 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.93-2.02 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.53 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.73 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.78 (4H, bs), 6.76 (2H, dd, $J = 9.0, 4.3$ Hz), 6.97 (2H, t, $J = 9.0$ Hz), 8.45 (2H, s);

MS (FAB) m/z : 374 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 340, 273, 195;

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{S}$: C, 61.10; H, 6.48; N, 18.75; F, 5.09; S, 8.59. Found: C, 61.01; H, 6.49; N, 18.50; F, 5.17; S, 8.56.

(76e) 3-アミノ-4-[4-(4-フルオロフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

(2Z)-2-シアノ-N-[(1E)-(ジメチルアミノ)メチレン]-3-[4-(4-メトキシフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]ブタ-2-エンチオアミドに代えて、実施例76(76d)で製造した(2Z)-2-シアノ-N-[(1E)-(ジメチルアミノ)メチレン]-3-[4-(4-フルオロフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]ブタ-2-エンチオアミドを用い、実施例58(58e)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

淡黄色粉末(収率64%)

Mp 203-205 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3453, 3324, 3179, 2948, 2838, 1646, 1579, 1510, 1369 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 2.10-2.19 (2H, m), 3.16-3.24 (2H, m), 3.30 (2H, s), 3.49-3.56 (2H, m), 3.71-3.78 (2H, m), 6.76 (2H, dd, $J = 9.0, 4.4$ Hz), 6.96-7.05 (4H, m), 7.06-7.12 (3H, m), 8.40 (1H, d, $J = 4.9$ Hz);

MS (FAB) m/z : 386 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 369, 273;

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{OS} \cdot 1.35\text{H}_2\text{O}$: C, 57.95; H, 5.81; N, 17.78; F, 4.82; S, 8.14. Found: C, 57.58; H, 5.41; N, 17.76; F, 4.73; S, 7.99.

[0246] (実施例77) 3-アミノ-4-[4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-111)

(77a) tert-ブチル 4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシラート

Org. Lett., 4, 581-584(2002)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

無色油状物(収率36%)

IR (film) ν_{\max} 2974, 2929, 1695, 1619, 1521, 1415, 1365, 1237, 1169 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.38 (4.5H, s), 1.44 (4.5H, s), 1.91-2.01 (2H, m), 2.23 (3H, s), 3.18 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.20 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.46-3.59 (6H, m), 6.60 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.00 (2H, d, $J = 8.2$ Hz);

MS (EI) m/z : 290 [M^+], 234, 146.

(77b) 1-(4-メチルフェニル)-1,4-ジアゼパン

tert-ブチル 4-フェニル-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシラートに代えて、実施例77(77a)で製造したtert-ブチル 4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシラートを用いて、実施例57(57b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

淡黄色油状物(収率100%)

IR (film) ν_{\max} 3318, 2923, 1618, 1520, 1394, 1363, 1189, 802 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.89 (2H, quint, $J = 5.9$ Hz), 2.23 (3H, s), 2.79-2.85 (2H, m), 2.99-3.05 (2H, m), 3.49-3.58 (4H, m), 6.60 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.00 (2H, d, $J = 8.2$ Hz);

MS (EI) m/z : 190 [M^+], 160, 148, 134.

(77c) 4-[4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]-2-チオキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

実施例77(77b)で製造した1-(4-メチルフェニル)-1,4-ジアゼパン(463mg, 2.39mmol)と(2Z)-2-シアノ-3-エトキシブタ-2-エンチオアミド(J. Org. Chem., (1962), 27, 2433-2439)(386mg, 2.27mmol)をN,N-ジメチ

ルホルムアミド(4.78mL)に溶解し、30分間室温にて攪拌した。次いでN,N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(302 μ L, 2.27mmol)を加え、反応混合物を1時間室温にて攪拌後、30分間60℃にて攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、酢酸エチル(10mL)と水(50mL)を加えて攪拌した。析出した固体を濾取し、酢酸エチル、水で順次洗浄し、125mgの標記化合物を得た。1-(4-メチルフェニル)-1,4-ジアゼパンからの収率28%。

淡褐色粉末

Mp 220-223 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3115, 2940, 2205, 1626, 1518, 1250, 928, 798, 775 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz) δ 2.11 (2H, quint, $J = 5.9$ Hz), 2.25 (3H, s), 3.56 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.71-3.76 (2H, m), 3.76-3.80 (2H, m), 4.10-4.15 (2H, m), 6.19 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.65 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.05 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 11.22 (1H, bs);

MS (EI) m/z : 324 [M^+], 160, 146;

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{S}\cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 66.27; H, 6.24; N, 17.17; S, 9.83. Found: C, 66.07; H, 6.19; N, 17.10; S, 9.60.

(77d) 3-アミノ-4-[4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

4-(イソブチルアミノ)-2-チオキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルに代えて、実施例77(77c)で製造した4-[4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]-2-チオキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用い、実施例5(5c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

淡褐色粉末(収率28%)

Mp 175-176 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3429, 3317, 3170, 3093, 2942, 2833, 1635, 1579, 1520, 1372 cm^{-1} ;

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 2.07-2.16 (2H, m), 2.18 (3H, s), 3.15-3.22 (2H, m), 3.23-3.30 (2H, m), 3.51 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.72 (2H, t, $J = 4.7$ Hz), 6.66 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.92-6.99 (4H, m), 7.02-7.09 (3H, m), 8.37 (1H, d, $J = 5.1$ Hz);

MS (FAB) m/z : 382 $[M+H]^+$, 365, 275;

Anal. Calcd for $C_{20}H_{23}N_5OS$: C, 62.97; H, 6.08; N, 18.36; S, 8.41. Found: C, 62.58; H, 6.02; N, 18.23; S, 8.29.

[0247] (実施例78) 3-アミノ-4-[4-(3-クロロフェニル)-1,4-ジアゼパネ-1-イル]チエノ[2,3-b]ピリジネ-2-カルボキサミド (例示化合物番号3-93)

(78a) tert-ブチル 4-(3-クロロフェニル)-1,4-ジアゼパネ-1-カルボキシラート

Org. Lett., 4, 581-584 (2002)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

無色油状物 (収率30%)

IR (film) ν_{\max} 2975, 1694, 1594, 1493, 1416, 1365, 1237, 1168 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.36 (4.5H, s), 1.44 (4.5H, s), 1.95 (2H, quint, $J = 6.3$ Hz), 3.21 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.31 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.46-3.60 (6H, m), 6.54 (1H, dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz), 6.58-6.65 (2H, m), 7.08 (1H, t, $J = 8.6$ Hz);

MS (EI) m/z : 310 $[M]^+$, 253, 166.

(78b) 1-(3-クロロフェニル)-1,4-ジアゼパン

tert-ブチル 4-フェニル-1,4-ジアゼパネ-1-カルボキシラートに代えて、実施例78(78c)で製造したtert-ブチル 4-(3-クロロフェニル)-1,4-ジアゼパネ-1-カルボキシラートを用いて、実施例57(57b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

淡褐色油状物 (収率100%)

IR (film) ν_{\max} 3323, 2933, 1593, 1494, 1362, 1102, 984, 759, 683 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.89 (2H, quint, $J = 5.9$ Hz), 2.79-2.86 (2H, m), 2.98-3.06 (2H, m), 3.52 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.56 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 6.56 (1H, dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz), 5.59-6.63 (1H, m), 6.67-6.64 (1H, m), 7.10 (1H, t, $J = 8.6$ Hz);

MS (EI) m/z : 210 $[M]^+$, 168, 154.

(78c) (2Z)-3-[4-(3-クロロフェニル)-1,4-ジアゼパネ-1-イル]-2-シアノブタ-2-エンチオアミド

イソブチルアミンに代えて、実施例78(78b)で製造した1-(3-クロロフェニル)-1,4-ジアゼパンをを用い、実施例5(5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

微褐色粉末(収率62%)

Mp 133-134 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3320, 3152, 2964, 2187, 1593, 1541, 1488, 1390, 1346 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.88-1.97 (2H, m), 2.24 (3H, s), 3.48-3.57 (4H, m), 3.58-3.63 (2H, m), 3.70-3.75 (2H, m), 6.60 (1H, dd, $J = 8.2, 1.6$ Hz), 6.70 (1H, dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz), 6.75-6.78 (1H, m), 7.14 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 8.36 (1H, bs), 9.01 (1H, s);

MS (FAB) m/z : 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 246, 200.

(78d) (2Z)-3-[4-(3-クロロフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]-2-シアノ-N-[(1E)-(ジメチルアミノ)メチレン]ブタ-2-エンチオアミド

(2Z)-2-シアノ-3-[4-(4-メトキシフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]ブタ-2-エンチオアミドに代えて、実施例78(78c)で製造した(2Z)-3-[4-(3-クロロフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]-2-シアノブタ-2-エンチオアミドを用い、実施例58(58d)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

黄色粉末(収率89%)

Mp 129-130 °C (decomposition);

IR (KBr) ν_{max} 2924, 2925, 2177, 1609, 1397, 1325, 1290 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.92-2.01 (2H, m), 2.49 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.57 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.72 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.75-3.80 (2H, m), 3.80-3.84 (2H, m), 6.61 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.73 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz), 6.79 (1H, s), 7.14 (1H, t, $J = 8.3$ Hz), 8.45 (1H, s);

MS (FAB) m/z : 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 356, 211, 180;

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{S}$: C, 58.52; H, 6.20; N, 17.96; Cl, 9.09; S, 8.22. Found:

C, 58.26; H, 6.18; N, 17.83; F, 8.95; S, 8.22.

(78e) 3-アミノ-4-[4-(3-クロロフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

(2Z)-2-シアノ-N-[(1E)-(ジメチルアミノ)メチレン]-3-[4-(4-メトキシフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]ブタ-2-エンチオアミドに代えて、実施例78(78d)で製造した(2Z)-3-[4-(3-クロロフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-2-シアノ-N-[(1E)-(ジメチルアミノ)メチレン]ブタ-2-エンチオアミドを用い、実施例58(58e)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

微褐色粉末(収率61%)

Mp 213-215 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3442, 3324, 3183, 2950, 2836, 1644, 1593, 1494, 1369 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.10-2.20 (2H, m), 3.13-3.24 (2H, m), 3.25-3.31 (2H, m), 3.51-3.58 (2H, m), 3.77 (2H, t, J = 4.4 Hz), 6.62 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 6.73 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.01 (1H, bs), 7.06-7.12 (3H, m), 7.17 (1H, t, J = 8.3 Hz), 8.40 (1H, d, J = 5.4 Hz);

MS (FAB) m/z: 402 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 385, 273;

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{ClO}_5 \cdot 0.18\text{H}_2\text{O}$: C, 56.33; H, 5.07; N, 17.29; Cl, 8.75; S, 7.91. Found: C, 56.33; H, 5.01; N, 17.38; Cl, 8.77; S, 7.68.

[0248] (実施例79) 3-アミノ-4-{4-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-134)

(79a) tert-ブチル 4-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

Org. Lett., 4, 581-584(2002)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

無色油状物(収率15%)

IR (film) ν_{max} 2974, 1693, 1512, 1416, 1237, 1168 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.37 (4.5H, s), 1.44 (4.5H, s), 1.90-2.00 (1H, m),

3.17–3.23 (1H, m), 3.27–3.35 (1H, m), 3.41–3.61 (6H, m), 4.97 (2H, s), 6.62 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.86 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.26–7.44 (5H, m);

MS (EI) m/z : 382 [M^+], 327, 291, 235.

(79b) 1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-1, 4-ジアゼパン

tert-ブチル 4-フェニル-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラートに代えて、実施例79(79a)で製造したtert-ブチル 4-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラートを用いて、実施例57(57b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

淡褐色油状物(収率100%)

IR (film) ν_{\max} 3329, 3033, 1512, 1455, 1237, 1025, 812 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.88 (2H, quint, $J = 5.9$ Hz), 2.82 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.01 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.46–3.54 (4H, m), 4.98 (2H, s), 6.62 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.86 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.25–7.43 (5H, m);

MS (EI) m/z : 282 [M^+], 191, 148.

(79c) 4-{4-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}-2-チエノ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

1-(4-メチルフェニル)-1, 4-ジアゼパンに代えて、実施例79(79b)で製造した1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-1, 4-ジアゼパンを用い、実施例77(77c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

淡褐色粉末(収率30%)

Mp 190–191 $^{\circ}\text{C}$;

IR (KBr) ν_{\max} 3129, 3045, 2953, 2205, 1625, 1511, 1455, 1240 cm^{-1} ;

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 1.87–1.98 (2H, m), 3.45 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.62–3.75 (4H, m), 3.89–3.96 (2H, m), 4.96 (2H, s), 6.41 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.70 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.26–7.42 (6H, m);

MS (FAB) m/z : 417 [$M+H$] $^+$, 325, 200;

Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{OS} \cdot 0.54\text{H}_2\text{O}$: C, 67.62; H, 5.93; N, 13.14; S, 7.52. Found: C, 67.30; H, 5.97; N, 13.50; S, 7.39.

(79d) 3-アミノ-4-{4-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

4-(イソブチルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルに代えて、実施例79(79c)で製造した4-{4-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}-2-チエノ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用い、実施例5(5c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

微褐色粉末(収率89%)

Mp 211-213 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3430, 3320, 3167, 2945, 1646, 1579, 1511, 1367, 1230 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 2.06-2.16 (2H, m), 3.15-3.22 (2H, m), 3.24-3.30 (2H, m), 3.44-3.51 (2H, m), 3.65-3.72 (2H, m), 4.99 (2H, s), 6.69 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.86 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.98 (2H, bs), 7.05 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.07 (2H, bs), 7.26-7.43 (5H, m), 8.37 (1H, d, $J = 5.1$ Hz);

MS (FAB) m/z : 474 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 242, 200;

Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} \cdot 0.26\text{H}_2\text{O}$: C, 65.29; H, 5.80; N, 14.64; S, 6.70. Found: C, 65.46; H, 6.02; N, 14.59; S, 6.51.

[0249] (実施例80) 3-アミノ-4-[4-(3-ニトロフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-96)

(80a) tert-ブチル 4-(3-ニトロフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

Org. Lett., 4, 581-584(2002)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

橙色油状物(収率25%)

IR (film) ν_{max} 2975, 1692, 1528, 1347, 1166, 735 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.33 (4.5H, s), 1.41 (4.5H, s), 1.98 (2H, quint, $J = 5.9$ Hz), 3.21-3.26 (1H, m), 3.31-3.37 (1H, m), 3.56-3.66 (6H, m), 6.94 (1H, dd, J

= 8.2, 2.0 Hz), 7.30 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.44–7.50;

MS (FAB) m/z: 321 [M⁺], 266, 248, 222.

(80b) 1-(3-ニトロフェニル)-1, 4-ジアゼパン

tert-ブチル 4-フェニル-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラートに代えて、実施例80(80a)で製造したtert-ブチル 4-(3-ニトロフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラートを用いて、実施例57(57b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

赤橙色油状物(収率100%)

IR (film) ν_{max} 2935, 2855, 1618, 1525, 1347, 735 cm⁻¹;

¹H NMR(CDCl₃, 500 MHz) δ 1.93 (2H, quint, J = 5.9 Hz), 2.85 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.06 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.60 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.64 (2H, t, J = 5.9 Hz), 6.95 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 7.31 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.44–7.51 (2H, m);

MS (EI) m/z: 221 [M⁺], 179, 165.

(80c) (2Z)-2-シアノ-3-[4-(3-ニトロフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]ブター-2-エンチオアミド

イソブチルアミンに代えて、実施例80(80b)で製造した1-(3-ニトロフェニル)-1, 4-ジアゼパンを用い、実施例5(5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

橙色粉末(収率71%)

Mp 157–158 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3443, 3353, 3277, 3176, 2926, 2182, 1617, 1525, 1346 cm⁻¹;

¹H NMR(DMSO-d₆, 500 MHz) δ 1.92–2.01 (2H, m), 2.24 (3H, s), 3.53–3.58 (2H, m), 3.62–3.69 (4H, m), 3.81–3.88 (2H, m), 7.20–7.26 (1H, m), 7.40–7.50 (3H, m), 8.40 (1H, bs), 9.05 (1H, bs);

MS (FAB) m/z: 346 [M+H]⁺, 246, 200.

(80d) 3-アミノ-4-[4-(3-ニトロフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

(2Z)-2-シアノ-3-(プロピルアミノ)ブター-2-エンチオアミドに代えて、実施

例80(80c)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-[4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジアゼパネ-1-イル]ブタ-2-エンチオアミドを用い、実施例4(4b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

淡黄色粉末(収率6%)

Mp 180-185 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3450, 3324, 3169, 2953, 2842, 1646, 1579, 1524, 1368, 1345 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 2.16-2.24 (2H, m), 3.15-3.24 (2H, m), 3.29-3.38 (2H, m), 3.64 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.84-3.89 (2H, m), 7.01 (2H, bs), 7.09 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.10 (2H, bs), 7.21-7.26 (1H, m), 7.44 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 8.41 (1H, d, $J = 5.4$ Hz);

MS (FAB) m/z : 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 246, 200.

[0250] (実施例81) 3-アミノ-4-[4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1,4-ジアゼパネ-1-イル]チエノ[2,3-b]ピリジネ-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-91)

(81a) tert-ブチル 4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1,4-ジアゼパネ-1-カルボキシレート

Org. Lett., 4, 581-584(2002)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

無色油状物(収率36%)

IR (film) ν_{max} 2976, 1693, 1508, 1417, 1237, 1168 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.36 (4.5H, s), 1.43 (4.5H, s), 1.89-1.98 (2H, m), 3.21 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.32 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.41-3.61 (6H, m), 6.48 (1H, dt, $J = 9.0, 3.3$ Hz), 6.59-6.65 (1H, m), 6.96 (1H, t, $J = 9.0$ Hz);

MS (FAB) m/z : 328 $[\text{M}]^+$, 273, 229, 189.

(81b) 1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1,4-ジアゼパン

tert-ブチル 4-フェニル-1,4-ジアゼパネ-1-カルボキシレートに代えて、実施例81(81a)で製造したtert-ブチル 4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1,4-ジアゼパネ-1-カルボキシレートを用いて、実施例57(57b)に記載され

た方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

微褐色油状物(収率100%)

IR (film) ν_{max} 2934, 1611, 1508, 1240, 1047, 797 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.88 (2H, quint, $J = 5.9$ Hz), 2.83 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.01 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.48 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.52 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 6.49 (1H, dt, $J = 9.0, 3.1$ Hz), 6.64 (1H, q, $J = 3.1$ Hz), 6.97 (1H, t, $J = 9.0$ Hz);

MS (EI) m/z : 228 [M^+], 186, 172.

(81c) (2Z)-3-[4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1,4-ジアゼパネ-1-イル]-2-シアノブター-2-エンチオアミド

イソブチルアミンに代えて、実施例81(81b)で製造した1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1,4-ジアゼパンを用い、実施例5(5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

微黄色粉末(収率63%)

Mp 148-150 $^{\circ}\text{C}$;

IR (KBr) ν_{max} 3358, 3265, 3170, 2177, 1615, 1526, 1505, 1408 cm^{-1} ;

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 1.89-1.96 (2H, m), 2.25 (3H, s), 3.49-3.56 (4H, m), 3.58-3.64 (2H, m), 3.68-3.75 (2H, m), 6.73 (1H, dt, $J = 9.0, 3.1$ Hz), 6.90 (1H, q, $J = 3.1$ Hz), 7.18 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 8.37 (1H, bs), 9.02 (1H, bs);

MS (FAB) m/z : 353 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 200, 165.

(81d) (2Z)-3-[4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1,4-ジアゼパネ-1-イル]-2-シアノ-N-[(1E)-(ジメチルアミノ)メチレン]ブター-2-エンチオアミド

(2Z)-2-シアノ-3-[4-(4-メトキシフェニル)-1,4-ジアゼパネ-1-イル]ブター-2-エンチオアミドに代えて、実施例81(81c)で製造した(2Z)-3-[4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1,4-ジアゼパネ-1-イル]-2-シアノブター-2-エンチオアミドを用い、実施例58(58d)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

単黄色粉末(収率45%)

Mp 133–135 °C (decomposition);

IR (KBr) ν_{max} 2924, 2177, 1609, 1506, 1398, 1326, 1289 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.91–2.00 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.91 (3H, s), 3.14 (3H, s) 3.50–3.58 (2H, m), 3.68–3.87 (6H, m), 6.73 (1H, dt, $J = 9.0, 3.1$ Hz), 6.90 (1H, q, $J = 3.1$ Hz), 7.15 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 8.43 (1H, s);

MS (FAB) m/z : 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 374, 273.

(81e) 3-アミノ-4-[4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

(2Z)-2-シアノ-N-[(1E)-(ジメチルアミノ)メチレン]-3-[4-(4-メトキシフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]ブタ-2-エンチオアミドに代えて、実施例 81 (81d)で製造した(2Z)-3-[4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-2-シアノ-N-[(1E)-(ジメチルアミノ)メチレン]ブタ-2-エンチオアミドを用い、実施例58(58e)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

淡褐色粉末(収率54%)

Mp 181–184 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3326, 3095, 2834, 1636, 1579, 1506, 1373 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.09–2.19 (2H, d), 3.13–3.22 (2H, m), 3.24–3.32 (2H, m), 3.51 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.71–3.77 (2H, m), 6.71 (1H, dt, $J = 9.0, 3.1$ Hz), 6.85 (1H, q, $J = 3.1$ Hz), 6.99 (2H, bs), 7.06 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.09 (2H, bs), 7.18 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 8.38 (1H, d, $J = 5.5$ Hz);

MS (FAB) m/z : 420 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 273, 176;

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClFN}_5\text{OS}$: C, 54.35; H, 4.65; N, 16.68; Cl, 8.44; F, 4.52; S, 7.64. Found: C, 54.04; H, 4.43; N, 16.30; Cl, 8.33; F, 4.86; S, 8.03.

[0251] (実施例82) 3-アミノ-4-[4-(4-ブロモフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-95)

(82a) tert-ブチル 4-(4-ブロモフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボ

キシラート

Org. Lett., 4, 581–584 (2002)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

無色油状物(収率27%)

IR (film) ν_{max} 2975, 1693, 1591, 1498, 1416, 1237, 1167 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.37 (4.5H, s), 1.43 (4.5H, s), 1.90–1.99 (2H, m), 3.20 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.31 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.48–3.58 (6H, m), 6.56 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.8$ Hz);

MS (FAB) m/z : 355 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 255, 189.

(82b) 1-(4-ブロモフェニル)-1, 4-ジアゼパン

tert-ブチル 4-フェニル-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラートに代えて、実施例82(82a)で製造したtert-ブチル 4-(4-ブロモフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラートを用いて、実施例57(57b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

微褐色油状物(収率90%)

IR (film) ν_{max} 2931, 1591, 1498, 1396, 1362, 1190, 806 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.88 (2H, quint, $J = 5.9$ Hz), 2.82 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.01 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.51, t, $J = 5.4$ Hz), 3.55 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 6.56 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.26 (2H, d, $J = 8.8$ Hz);

MS (EI) m/z : 254 $[\text{M}^+]$, 212, 198.

(82c) (2Z)-3-[4-(4-ブロモフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-2-シアノブタ-2-エンチオアミド

イソブチルアミンに代えて、実施例82(82b)で製造した1-(4-ブロモフェニル)-1, 4-ジアゼパンを用い、実施例5(5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

微黄色粉末(収率72%)

Mp 152–155 $^{\circ}\text{C}$;

IR (KBr) ν_{max} 3371, 3276, 3174, 2957, 2185, 1589, 1536, 1496, 1408, 1357 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 1.87–1.97 (2H, m), 2.24 (3H, s), 3.48–3.57 (4H, m), 3.58–3.64 (2H, m), 3.70–3.77 (2H, m), 6.74 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.38 (1H, bs), 9.03 (1H, bs);

MS (FAB) m/z : 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 273, 182.

(82d) (2Z)–3–[4–(4–ブロモフェニル)–1, 4–ジアゼパシ–1–イル]–2–シアノ–N–[(1E)–(ジメチルアミノ)メチレン]ブタ–2–エンチオアミド

(2Z)–2–シアノ–3–[4–(4–メトキシフェニル)–1, 4–ジアゼパシ–1–イル]ブタ–2–エンチオアミドに代えて、実施例82(82c)で製造した(2Z)–3–[4–(4–ブロモフェニル)–1, 4–ジアゼパシ–1–イル]–2–シアノブタ–2–エンチオアミドを用い、実施例58(58d)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

単黄色粉末(収率84%)

Mp 143–146 °C (decomposition);

IR (KBr) ν_{max} 2925, 2176, 1611, 1497, 1397, 1328, 1290 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.91–2.00 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.55 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.69–3.85 (6H, m), 6.74 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.46 (1H, s);

MS (FAB) m/z : 434 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 400, 273.

(82e) 3–アミノ–4–[4–(4–ブロモフェニル)–1, 4–ジアゼパシ–1–イル]チエノ[2, 3–b]ピリジン–2–カルボキサミド

(2Z)–2–シアノ–N–[(1E)–(ジメチルアミノ)メチレン]–3–[4–(4–メトキシフェニル)–1, 4–ジアゼパシ–1–イル]ブタ–2–エンチオアミドに代えて、実施例82(82d)で製造した(2Z)–3–[4–(4–ブロモフェニル)–1, 4–ジアゼパシ–1–イル]–2–シアノ–N–[(1E)–(ジメチルアミノ)メチレン]ブタ–2–エンチオアミドを用い、実施例58(58e)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

微褐色粉末(収率59%)

Mp 170–173 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3442, 3322, 3180, 2948, 2838, 1645, 1588, 1498, 1367 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.13 (2H, quint, $J = 5.5$ Hz), 3.13–3.21 (2H, m), 3.23–3.30 (2H, m), 3.52 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.71–3.77 (2H, m), 6.72 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.98 (2H, bs), 7.05 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.08 (2H, bs), 7.27 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.38 (1H, d, $J = 5.5$ Hz);

MS (FAB) m/z : 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 429, 273.

[0252] (実施例83) 3-アミノ-4-[4-(4-エトキシフェニル)-1, 4-ジアゼパネン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジニン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-127)
(83a) tert-ブチル 4-(4-エトキシフェニル)-1, 4-ジアゼパネン-1-カルボキシレート

Org. Lett., 4, 581–584(2002)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

無色油状物(収率27%)

IR (film) ν_{\max} 2976, 1694, 1513, 1416, 1240, 1169 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.37 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.38(4.5H, s), 1.44 (4.5H, s), 1.91–2.00 (2H, m), 3.21 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.32 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.45–3.60 (6H, m), 3.96 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 6.64 (2H, d, $J = 9.3$ Hz), 6.81 (2H, d, $J = 9.3$ Hz);

MS (FAB) m/z : 320 $[\text{M}]^+$, 264, 219.

(83b) 1-(4-エトキシフェニル)-1, 4-ジアゼパネン

tert-ブチル 4-フェニル-1, 4-ジアゼパネン-1-カルボキシレートに代えて、実施例83(83a)で製造したtert-ブチル 4-(4-エトキシフェニル)-1, 4-ジアゼパネン-1-カルボキシレートを用いて、実施例57(57b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

褐色油状物(収率98%)

IR (film) ν_{\max} 2931, 1513, 1239, 1050, 812 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.37 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.88 (2H, quint, $J = 5.9$ Hz), 2.82 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.01 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.46–3.55 (4H, m), 3.95 (2H, q, J

= 7.0 Hz), 6.62 (2H, d, J = 9.4 Hz), 6.79 (2H, d, J = 9.4 Hz);

MS (EI) m/z: 220 [M⁺], 178, 164.

(83c) 4-[4-(4-エトキシフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-2-チオキサ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

1-(4-メチルフェニル)-1, 4-ジアゼパンに代えて、実施例83(83b)で製造した1-(4-エトキシフェニル)-1, 4-ジアゼパンを用い、実施例77(77c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

微褐色粉末(収率25%)

Mp 204-208 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3118, 2970, 2207, 1625, 1511, 1244 cm⁻¹;

¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.38 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.11 (2H, quint, J = 5.9 Hz), 3.50 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.69-3.78 (4H, m), 3.96 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.07-4.13 (2H, m), 6.20 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.66 (2H, d, J = 9.2 Hz), 6.81 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.22 (1H, d, J = 7.6 Hz), 11.97 (1H, bs);

MS (FAB) m/z: 355 [M+H]⁺, 273;

Anal. Calcd for C₁₉H₂₂N₄OS•0.16H₂O: C, 63.86; H, 6.38; N, 15.68; S, 8.97. Found: C, 63.86; H, 6.26; N, 15.66; S, 8.85.

(83d) 3-アミノ-4-[4-(4-エトキシフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

4-(イソブチルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルに代えて、実施例83(83c)で製造した4-[4-(4-エトキシフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-2-チオキサ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用い、実施例5(5c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

微褐色粉末(収率84%)

Mp 181-183 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3423, 3330, 3116, 2973, 1586, 1512, 1369, 1234 cm⁻¹;

¹H NMR(DMSO-d₆, 500 MHz) δ 1.28 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.08-2.16 (2H, m), 3.18-3.24 (2H, m), 3.26-3.31 (2H, m), 3.40 82H, t, J = 5.9 Hz), 3.70 82H, t, J =

4.7 Hz), 3.92 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.71 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.80 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.99 (2H, bs), 7.05–7.12 (3H, m), 8.40 (1H, d, J = 5.4 Hz);

MS (FAB) m/z: 412 [M+H]⁺, 75;

Anal. Calcd for C₂₁H₂₅N₅O₂S•0.42H₂O: C, 60.19; H, 6.21; N, 16.71; S, 7.65. Found: C, 60.49; H, 6.32; N, 16.93; S, 7.35.

[0253] (実施例84) 3-アミノ-4-[4-(3, 4-ジメチルフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド (例示化合物番号3-116) (84a) tert-ブチル 4-(3, 4-ジメチルフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

Org. Lett., 4, 581–584 (2002)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

無色油状物 (収率17%)

IR (film) ν_{\max} 3366, 2972, 2931, 1695, 1616, 1511, 1415, 1242, 1169 cm⁻¹;

¹H NMR(CDCl₃, 500 MHz) δ 1.36 (4.5H, s), 1.45 (4.5H, s), 1.93–2.02 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.22 (3H, s), 3.20 (1H, t, J = 5.9 Hz), 3.30 (1H, d, J = 5.9 Hz), 3.47–3.59 (6H, m), 6.46 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.51 (1H, s), 6.96 (1H, d);

MS (FAB) m/z: 304 [M⁺], 249, 203.

(84b) 1-(3, 4-ジメチルフェニル)-1, 4-ジアゼパン

tert-ブチル 4-フェニル-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレートに代えて、実施例84 (84a)で製造したtert-ブチル 4-(3, 4-ジメチルフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレートを用いて、実施例57 (57b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

淡褐色プリズム晶 (収率100%)

IR (KBr) ν_{\max} 2939, 2860, 2384, 1615, 1512, 1459, 1411, 1280 cm⁻¹;

¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.88 (2H, quint, J = 5.9 Hz), 2.15 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.82 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.01 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.49–3.56 (4H, m), 6.45 (1H, dd, J = 8.2, 2.7 Hz), 6.50 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.2 Hz);

MS (EI) m/z: 204 [M^+], 174, 162, 148.

(84c) 4-[4-(3,4-ジメチルフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]-2-チオキサ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

1-(4-メチルフェニル)-1,4-ジアゼパンに代えて、実施例84(84b)で製造した1-(3,4-ジメチルフェニル)-1,4-ジアゼパンを用い、実施例77(77c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

淡褐色粉末(収率31%)

Mp 251-253 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3121, 2937, 2205, 1625, 1511, 1459, 1254 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.93 (2H, quint, $J = 5.5$ Hz), 2.07 (3H, s), 2.14 (3H, s), 3.48 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.65-3.74 (4H, m), 3.91-3.98 (2H, m), 6.43 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.50 (1H, dd, $J = 8.4, 2.7$ Hz), 6.60 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 12.44 (1H, bs);

MS (FAB) m/z: 339 [$M+H$] $^+$, 273, 174;

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{S}\cdot 0.24\text{H}_2\text{O}$: C, 66.57; H, 6.61; N, 16.34; S, 9.35. Found: C, 66.47; H, 6.44; N, 16.34; S, 9.15.

(84d) 3-アミノ-4-[4-(3,4-ジメチルフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

4-(イソブチルアミノ)-2-チオクソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルに代えて、実施例84(84c)で製造した4-[4-(3,4-ジメチルフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]-2-チオキサ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用い、実施例5(5c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

微褐色粉末(収率82%)

Mp 195-197 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3432, 3324, 3174, 2934, 2829, 1642, 1579, 1507, 1369 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 2.08-2.15 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.16 (3H, s), 3.15-3.22 (2H, m), 3.25-3.31 (2H, m), 3.52 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.69-3.76 (2H, m),

6.50 (1H, dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz), 6.60 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.99 (2H, bs), 7.04–7.13 (3H, m), 8.40 (1H, d, $J = 5.4$ Hz);

MS (FAB) m/z : 396 $[M+H]^+$, 246, 185;

Anal. Calcd for $C_{21}H_{25}N_5OS$: C, 63.77; H, 6.37; N, 17.71; S, 8.11. Found: C, 63.45; H, 6.33; N, 17.54; S, 8.11.

[0254] (実施例85) 3-アミノ-4-[4-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-90)
(85a) tert-ブチル 4-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラート

Org. Lett., 4, 581–584(2002)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

無色油状物(収率29%)

IR (film) ν_{\max} 2976, 1691, 1521, 1417, 1234, 1168, 777 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.36 (4.5H, s), 1.43 (4.5H, s), 1.89–1.98 (2H, m), 3.21 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.31 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.41–3.58 (6H, m), 6.27–6.33 (1H, m), 6.38–6.47 (1H, m), 6.96 (1H, q, $J = 9.0$ Hz);

MS (FAB) m/z : 312 $[M]^+$, 257, 211.

(85b) 1-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1, 4-ジアゼパン

tert-ブチル 4-フェニル-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラートに代えて、実施例85(85a)で製造したtert-ブチル 4-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラートを用いて、実施例57(57b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

褐色油状物(収率98%)

IR (film) ν_{\max} 2935, 2838, 1631, 1597, 1520, 1275, 777 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.88 (2H, m, $J = 5.9$ Hz), 2.83 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.01 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.48 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.52 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 6.28–6.34 (1H, m), 6.44 (1H, ddd, $J = 14.2, 6.8, 2.9$ Hz), 6.98 (1H, q, $J = 9.3$ Hz);

MS (EI) m/z : 212 $[M]^+$, 170, 156.

(85c) 4-[4-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

1-(4-メチルフェニル)-1, 4-ジアゼパンに代えて、実施例85(85b)で製造した1-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1, 4-ジアゼパンを用い、実施例77(77c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

微褐色粉末(収率27%)

Mp 250-251 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3122, 2959, 2206, 1626, 1520, 1247, 777 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 1.93 (2H, quint, $J = 5.9$ Hz), 3.51 (2H, m), 3.68-3.76 (4H, m), 3.92-3.98 (2H, m), 6.43 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.52-6.57 (1H, m), 6.83 (1H, ddd, $J = 14.7, 6.8, 2.9$ Hz), 7.17 (1H, q, $J = 9.8$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 12.15 (1H, bs);

MS (FAB) m/z : 347 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 273, 242;

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{S}\cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 58.34; H, 4.72; F, 10.86; N, 16.01; S, 9.16. Found: C, 58.48; H, 4.73; F, 10.59; N, 16.13; S, 9.04.

(85d) 3-アミノ-4-[4-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

4-(イソブチルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルに代えて、実施例85(85c)で製造した4-[4-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用い、実施例5(5c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

微褐色粉末(収率83%)

Mp 199-201 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3454, 3324, 3171, 2953, 2839, 1650, 1582, 1519, 1369 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 2.10-2.18 (2H, m), 3.14-3.23 (2H, m), 3.24-3.32 (2H, m), 3.52 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.75 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 6.49-6.56 (1H, m), 6.78 (1H, ddd, $J = 14.7, 6.8, 2.9$ Hz), 7.00 (2H, bs), 7.08 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.10 (2H,

bs), 7.20 (1H, q, J = 9.8 Hz), 8.41 (1H, d, J = 5.2 Hz);

MS (FAB) m/z: 404 [M+H]⁺, 387, 246, 200;

Anal. Calcd for C₁₉H₁₉F₂N₂O₅S•0.24H₂O: C, 55.96; H, 4.82; F, 9.32; N, 17.17; S, 7.86. Found: C, 55.97; H, 4.76; F, 9.25; N, 17.24; S, 7.76.

[0255] (実施例86) 3-アミノ-4-{4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-120)

(86a) tert-ブチル 4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

Org. Lett., 4, 581-584(2002)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

無色油状物(収率13%)

IR (film) ν_{max} 2976, 1695, 1612, 1463, 1417, 1321, 1164, 1124 cm⁻¹;

¹H NMR(CDCl₃, 500 MHz) δ 1.33 (4.5H, s), 1.43 (4.5H, s), 1.93-2.01 (2H, m), 3.23 (1H, t, J = 5.9 Hz), 3.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 3.54-3.64 (6H, m), 6.80-6.94 (3H, m), 7.23-7.32 (1H, m);

MS (FAB) m/z: 344 [M⁺], 289, 243.

(86b) 1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン

tert-ブチル 4-フェニル-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレートに代えて、実施例86(86a)で製造したtert-ブチル 4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレートを用いて、実施例57(57b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

褐色油状物(収率89%)

IR (film) ν_{max} 2938, 1691, 1611, 1506, 1457, 1321, 1162, 1121 cm⁻¹;

¹H NMR(CDCl₃, 500 MHz) δ 1.91 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.84 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.04 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.57 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.60 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.80-6.91 (3H, m), 7.25-7.31 (1H, m);

MS (EI) m/z: 244 [M⁺], 202, 188.

(86c) 2-チオキソ-4-{4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

1-(4-メチルフェニル)-1, 4-ジアゼパンに代えて、実施例86(86b)で製造した1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 4-ジアゼパンを用い、実施例77(77c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

微褐色粉末(収率27%)

Mp 247-248 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 2414, 3129, 2964, 2207, 1625, 1523, 1320, 1120 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 1.92-2.00 (2H, m), 3.60 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.75 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.80 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.08 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 6.45 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.99 (1H, s), 7.07 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz), 7.33-7.40 (2H, m), 11.53 (1H, bs);

MS (FAB) m/z : 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 273, 226;

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_3\text{S}_2\text{O}_2$: C, 56.69; H, 4.59; N, 14.67; S, 8.39. Found: C, 56.60; H, 4.58; N, 14.67; S, 8.39.

(86d) 3-アミノ-4-{4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

4-(イソブチルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルに代えて、実施例86(86c)で製造した2-チオキソ-4-{4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用い、実施例5(5c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

微褐色粉末(収率84%)

Mp 195-197 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3427, 3326, 3167, 1639, 1580, 1504, 1371, 1121 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 2.14-2.23 (2H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 3.26-3.36 (2H, m), 3.60 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.84 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.95-6.99 (1H, m), 7.01 (1H, bs), 7.06 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz), 7.09 (1H, d, $J =$

5.2 Hz), 7.10 (1H, bs), 7.38 (1H, t, $J = 8.3$ Hz), 8.41 (1H, d, $J = 5.2$ Hz);

MS (FAB) m/z : 436 $[M+H]^+$, 419, 240.

[0256] (実施例87) 3-アミノ-4-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号 3-130)

(87a) tert-ブチル 4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

Org. Lett., 4, 581-584(2002)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

微褐色油状物(収率41%)

IR (film) ν_{\max} 2976, 1692, 1516, 1417, 1268, 1163 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.33 (4.5H, s), 1.42 (4.5H, s), 1.90-1.98 (2H, m), 3.22 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.32 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.48-3.60 (6H, m), 6.61 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 9.2$ Hz);

MS (FAB) m/z : 360 $[M]^+$, 305, 259.

(87b) 1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,4-ジアゼパン

tert-ブチル 4-フェニル-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートに代えて、実施例87(87a)で製造したtert-ブチル 4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートを用いて、実施例57(57b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

緑色油状物(収率57%)

IR (film) ν_{\max} 2936, 1610, 1516, 1265, 1231, 1205, 1156, 805 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.89 (2H, quint, $J = 5.9$ Hz), 2.83 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.03 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.53 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.56 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 6.63 (2H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.05 (2H, d, $J = 9.3$ Hz);

MS (EI) m/z : 260 $[M]^+$, 218, 204.

(87c) 2-チオキサー-4-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,4-ジアゼパン-1-イル}-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

1-(4-メチルフェニル)-1,4-ジアゼパンに代えて、実施例87(87b)で製造した1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,4-ジアゼパンを用い、実施例77(7c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

微褐色粉末(収率19%)

Mp 240-242 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3122, 2957, 2210, 1627, 1514, 1245, 1150 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 1.91-1.98 (2H, m), 3.55 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.70-3.78 (4H, m), 3.97 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 6.44 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 12.53 (1H, bs);

MS (FAB) m/z : 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 175;

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}$: C, 54.81; H, 4.34; N, 14.21; S, 8.13. Found: C, 54.74; H, 4.06; N, 14.12; S, 8.08.

(87d) 3-アミノ-4-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

4-(イソブチルアミノ)-2-チオキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルに代えて、実施例87(87c)で製造した2-チオキサ-4-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,4-ジアゼパン-1-イル}-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用い、実施例5(5c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

微褐色粉末(収率79%)

Mp 163-165 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3413, 3325, 3176, 2947, 2836, 1637, 1579, 1515, 1372 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 2.11-2.19 (2H, m), 3.16-3.24 (2H, m), 3.26-3.33 (2H, m), 3.55 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.79 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 6.82 (2H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.00 (2H, bs), 7.08 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.10 (2H, bs), 7.15 (2H, d, $J = 9.3$ Hz), 8.40 (1H, d, $J = 5.4$ Hz);

MS (FAB) m/z : 452 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 435, 216;

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: C, 53.21; H, 4.47; F, 12.62; N, 15.51; S, 7.10.

Found: C, 53.06; H, 4.13; F, 12.53; N, 15.44; S, 6.93.

[0257] (実施例88) 3-アミノ-4-[4-(2, 3, 5, 6-テトラフルオロピリジン-4-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-145)

(88a) tert-ブチル 4-(2, 3, 5, 6-テトラフルオロピリジン-4-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

ペンタフルオロピリジン(878 μ L, 8mmol)、tert-ブチル 1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(1577 μ L, 8mmol)とトリエチルアミン(1227 μ L, 8.8mmol)を塩化メチレン(40mL)に溶解し室温で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50mL)を加え分液し、水層を塩化メチレン(2x25mL)で抽出した後、有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル=5/1)にて精製し、2.54gの標記目的化合物(91%)を得た。

白色粉末

Mp 55-59 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 2985, 1690, 1636, 1523, 1476, 1170, 1143 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.44 (4.5H, s), 1.46 (4.5H, s), 1.90-2.03 (1H, m), 3.47 (1H, m, J = 5.9 Hz, 3.53)1H, t, J = 5.9 Hz), 3.71-3.56 (6H, m);

MS (FAB) m/z: 350 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 294, 250.

(88b) 1-(2, 3, 5, 6-テトラフルオロピリジン-4-イル)-1, 4-ジアゼパン tert-ブチル 4-フェニル-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレートに代えて、実施例88(88a)で製造したtert-ブチル 4-(2, 3, 5, 6-テトラフルオロピリジン-4-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレートを用いて、実施例57(57b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

白色粉末(収率97%)

Mp 58-61 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3356, 2932, 2852, 1638, 1534, 1473, 1126, 1068, 932 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.92 (2H, quint, J = 5.9 Hz), 2.96 (2H, t, J = 5.9 Hz),

3.05 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.62–3.71 (6H, m);

MS (EI) m/z : 249 [M^+], 207, 193.

(88c) 4-[4-(2, 3, 5, 6-テトラフルオロピリジン-4-イル)-1, 4-ジアゼパ
ン-1-イル]-2-チオキサ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

1-(4-メチルフェニル)-1, 4-ジアゼパンに代えて、実施例88(88b)で製造し
た1-(2, 3, 5, 6-テトラフルオロピリジン-4-イル)-1, 4-ジアゼパンを用い、
実施例77(77c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

淡褐色粉末(収率22%)

Mp 267–269 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3121, 2961, 2210, 1628, 1522, 1471, 1250, 1135, 962 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.97–2.08 (2H, m), 3.58–3.66 (2H, m), 3.76–3.85
(2H, m), 3.89–3.96 (2H, m), 3.97–4.05 (2H, m), 6.50 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.42 (1H,
d, $J = 7.6$ Hz), 12.51 (1H, bs);

MS (FAB) m/z : 384 [$M+H$] $^+$, 200;

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{N}_5\text{S}$: C, 50.13; H, 3.42; N, 18.27; S, 8.36. Found: C, 50.08;
H, 3.66; N, 18.35; S, 8.37.

(88d) 3-アミノ-4-[4-(2, 3, 5, 6-テトラフルオロピリジン-4-イル)-1, 4-
ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

4-(イソブチルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル
に代えて、実施例88(88c)で製造した4-[4-(2, 3, 5, 6-テトラフルオロピリジ
ン-4-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-2-チオキサ-1, 2-ジヒドロピリジン
-3-カルボニトリルを用い、実施例5(5c)に記載された方法と同様に反応を行ない
、標記化合物を得た。

微黄色粉末(収率85%)

Mp 228–231 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3441, 3325, 3175, 2924, 1641, 1583, 1469, 1371, 1121, 962 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 2.14–2.23 (2H, m), 3.26–3.35 (2H, m), 3.39–3.48
(2H, m), 3.75–3.82 (2H, m), 3.87–3.94 (2H, m), 7.04 (2H, bs), 7.10 (1H, d, $J = 5.4$

Hz), 7.11 (2H, bs), 8.44 (1H, d, J = 5.4 Hz);

MS (FAB) m/z: 441 [M+H]⁺, 329, 273;

Anal. Calcd for C₁₈H₁₆F₄N₄OS: C, 49.09; H, 3.66; F, 17.25; N, 19.08; S, 7.28.

Found: C, 49.02; H, 3.72; F, 16.85; N, 19.13; S, 7.21.

[0258] (実施例89) 3-アミノ-4-(4-キナゾリン-4-イル-1, 4-ジアゼパネ-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-147)

(89a) tert-ブチル 4-キナゾリン-4-イル-1, 4-ジアゼパネ-1-カルボキシラート

ペンタフルオロピリジンに代えて4-クロロキナゾリン(Helv. Chim. Acta, (2001), 84, 1112-1118)を用いて実施例88(88a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

無色油状物(収率91%)

Mp 55-59 °C;

IR (film) ν_{max} 2975, 2929, 2869, 1693, 1566, 1506, 1346, 1167 cm⁻¹;

¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.34 (4.5H, s), 1.42 (4.5H, s), 2.03-2.21 (2H, m), 3.47 (1H, t, J = 5.9 Hz), 3.56 (1H, t, J = 5.5 Hz), 3.65-3.77 (2H, m), 3.90-4.10 (4H, m), 7.41 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.71 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.64 (1H, s);

MS (FAB) m/z: 329 [M+H]⁺, 273.

(89b) 4-(1, 4-ジアゼパネ-1-イル)キナゾリン

tert-ブチル 4-フェニル-1, 4-ジアゼパネ-1-カルボキシラートに代えて、実施例89(89a)で製造したtert-ブチル 4-キナゾリン-4-イル-1, 4-ジアゼパネ-1-カルボキシラートを用いて、実施例57(57b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

微褐色油状物(収率76%)

IR (film) ν_{max} 3296, 2937, 1684, 1613, 1567, 1505, 1346 cm⁻¹;

¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 2.03 (2H, m), 2.96-3.02 (2H, m), 3.17-3.22 (2H, m), 3.98-4.04 (4H, m), 7.33-7.39 (1H, m), 7.64-7.70 (1H, m), 7.80-7.84 (1H, m),

7.92–7.97 (1H, m), 8.60 (1H, s);

MS (EI) m/z : 228 [M^+], 185, 172, 159.

(89c) 4-(4-キナゾリン-4-イル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

1-(4-メチルフェニル)-1, 4-ジアゼパンに代えて、実施例89(89b)で製造した4-(1, 4-ジアゼパン-1-イル)キナゾリンを用い、実施例77(77c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

褐色粉末(収率19%)

Mp 221–223 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3431, 3111, 2926, 2204, 1623, 1566, 1504, 1344, 1242 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.14–2.22 (2H, m), 3.93 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.98 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.13 (4H, bs), 6.47 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.45–7.52 (1H, m), 7.70–7.79 (2H, m), 8.02 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.50 (1H, s), 12.49 (1H, bs);

MS (FAB) m/z : 363 [$M+H$] $^+$, 257, 229;

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{S}$: C, 60.09; H, 5.29; N, 22.13. Found: C, 60.18; H, 5.38; N, 22.09.

(89d) 3-アミノ-4-(4-キナゾリン-4-イル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

4-(イソブチルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルに代えて、実施例89(89c)で製造した4-(4-キナゾリン-4-イル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用い、実施例5(5c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

微黄色粉末(収率85%)

Mp 228–231 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3439, 3321, 3181, 2957, 1648, 1567, 1501, 1344 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.24–2.36 (2H, m), 3.17–3.30 (2H, m), 3.50–3.59 (2H, m), 4.03–4.13 (2H, m), 4.18–4.29 (2H, m), 7.00 (2H, bs), 7.06 (1H, d, $J = 5.1$

Hz), 7.10 (2H, bs), 7.46 (1H, ddd, $J = 8.6, 6.0, 2.3$ Hz), 7.70–7.78 (2H, m), 8.10 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.39 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 8.50 (1H, s);

MS (FAB) m/z : 420 $[M+H]^+$, 273, 246, 200.

[0259] (実施例90) 3-アミノ-4-[4-(4-メチル-3-ニトロフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド (例示化合物番号3-119)

(90a) tert-ブチル 4-(4-メチル-3-ニトロフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

Org. Lett., 4, 581–584 (2002)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

橙色粉末 (収率41%)

Mp 103–106 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 2978, 1685, 1528, 1415, 1334 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.35 (4.5H, s), 1.42 (4.5H, s), 1.93–2.00 (2H, m), 2.45 (3H, s), 3.23 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.33 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.53–3.62 (6H, m), 6.82 (1H, dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 2.9$ Hz);

MS (FAB) m/z : 336 $[M+H]^+$, 280, 234, 189;

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$: C, 59.91; H, 7.57; N, 12.33. Found: C, 59.94; H, 7.29; N, 12.01.

(90b) 1-(4-メチル-3-ニトロフェニル)-1, 4-ジアゼパン

tert-ブチル 4-フェニル-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレートに代えて、実施例90 (90a)で製造したtert-ブチル 4-(4-メチル-3-ニトロフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレートを用いて、実施例57 (57b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

赤色油状物 (収率100%)

IR (liquid) ν_{\max} 2930, 1628, 1527, 1346 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.91 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 2.45 (3H, s), 2.83 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.04 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.55 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.59 (2H, t, $J = 5.9$ Hz),

6.81 (1H, dd, $J = 8.3, 2.9$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 2.9$ Hz);

MS (EI) m/z : 235 [M^+], 193, 179.

(90c) 4-[4-(4-メチル-3-ニトロフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

1-(4-メチルフェニル)-1, 4-ジアゼパンに代えて、実施例90(90b)で製造した1-(4-メチル-3-ニトロフェニル)-1, 4-ジアゼパンを用い、実施例77(77c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

褐色粉末(収率31%)

Mp 277-278 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3437, 3124, 2961, 2206, 1625, 1525, 1341, 1252 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.94 (2H, m), 2.32 (3H, s), 3.57 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.70-3.81 (4H, m), 3.92-3.99 (2H, m), 6.42 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 12.47 (1H, bs);

MS (FAB) m/z : 370 [$M+H$] $^+$, 259, 242;

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} \cdot 0.26\text{H}_2\text{O}$: C, 57.79; H, 5.26; N, 18.72; S, 8.57. Found: C, 57.78; H, 5.16; N, 18.73; S, 8.51.

(90d) 3-アミノ-4-[4-(4-メチル-3-ニトロフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

4-(イソブチルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルに代えて、実施例90(90c)で製造した4-[4-(4-メチル-3-ニトロフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用い、実施例5(5c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

橙色粉末(収率91%)

Mp 114-117 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3439, 3323, 3181, 2927, 2846, 1650, 1579, 1525, 1366 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 2.13-2.21 (2H, m), 2.36 (3H, s), 3.14-3.23 (2H,

m), 3.27-3.34 (2H, m), 3.59 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.81 (2H, t, J = 4.8 Hz), 7.01 (2H, bs), 7.0-7.15 (8H, m), 7.24-7.29 (2H, m), 8.41 (1H, d, J = 5.4 Hz);

MS (FAB) m/z: 427 [M+H]⁺, 410, 273, 246;

Anal. Calcd for C₂₀H₂₂N₆O₃S•0.5H₂O: C, 55.16; H, 5.32; N, 19.30. Found: C, 54.87; H, 5.49; N, 19.58.

[0260] (実施例91) 3-アミノ-4-[4-(4-イソプロポキシフェニル)-1, 4-ジアゼパシン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド (例示化合物番号3-129)

(91a) tert-ブチル 4-(4-イソプロポキシフェニル)-1, 4-ジアゼパシン-1-カルボキシレート

Org. Lett., 4, 581-584 (2002)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

無色油状物 (収率14%)

IR (film) ν_{max} 2974, 1694, 1511, 1415, 1366, 1237, 1168, 1122 cm⁻¹;

¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.28 (6H, d, J = 5.9 Hz), 1.37 (4.5H, s), 1.43 (4.5H, s), 1.90-2.00 (2H, m), 3.20 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.31 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.40-3.61 (6H, m), 4.35 (1H, sept, J = 5.9 Hz), 6.61 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.78 (2H, d, J = 9.0 Hz);

MS (EI) m/z: 334 [M⁺], 278, 236.

(91b) 1-(4-イソプロポキシフェニル)-1, 4-ジアゼパシン

tert-ブチル 4-フェニル-1, 4-ジアゼパシン-1-カルボキシレートに代えて、実施例91 (91a)で製造したtert-ブチル 4-(4-イソプロポキシフェニル)-1, 4-ジアゼパシン-1-カルボキシレートを用いて、実施例57 (57b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

微橙色プリズム晶 (収率89%)

Mp 62-64 °C;

IR (film) ν_{max} 2974, 2932, 1511, 1237, 1114, 957, 815 cm⁻¹;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.29 (6H, d, $J = 5.9$ Hz), 1.88 (2H, quint, $J = 5.9$ Hz), 2.83 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.01 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.49 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.52 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 4.35 (1H, sept, $J = 5.9$ Hz), 6.61 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.79 (2H, d, $J = 9.0$ Hz);

MS (EI) m/z : 234 [M^+], 191, 178.

(91c) 4-[4-(4-イソプロポキシフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]-2-チオキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

1-(4-メチルフェニル)-1,4-ジアゼパンに代えて、実施例91(91b)で製造した1-(4-イソプロポキシフェニル)-1,4-ジアゼパンを用い、実施例77(77c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

微褐色粉末(収率32%)

Mp 216-218 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3440, 3128, 3046, 2974, 2205, 1625, 1511, 1511, 1241 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.30 (6H, d, $J = 5.9$ Hz), 2.11 (2H, quint, $J = 5.9$ Hz), 3.51 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.73 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.76 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 4.12 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 4.39 (1H, sept, $J = 5.9$ Hz), 6.21 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.67 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.82 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 11.84 (1H, bs);

MS (EI) m/z : 368 [M^+], 325, 148;

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{OS} \cdot 0.15\text{H}_2\text{O}$: C, 64.71; H, 6.60; N, 15.09; S, 8.64. Found: C, 64.59; H, 6.46; N, 15.09; S, 8.47.

(91d) 3-アミノ-4-[4-(4-イソプロポキシフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

4-(イソブチルアミノ)-2-チオキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルに代えて、実施例91(91c)で製造した4-[4-(4-イソプロポキシフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]-2-チオキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用い、実施例5(5c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

微黄色粉末 79 %

Mp 173-175 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3441, 3324, 2973, 1644, 1579, 1510, 1370, 1235 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.21 (6H, d, $J = 5.9$ Hz), 2.07-2.16 (2H, m), 3.16-3.24 (2H, m), 3.25-3.33 (2H, m), 3.47 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.69 (2H, t, $J = 4.7$ Hz), 4.37 (1H, sept, $J = 5.9$ Hz), 6.68 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.76 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.97 (2H, bs), 7.03-7.11 (3H, m), 8.37 (1H, d, $J = 5.5$ Hz);

MS (EI) m/z : 425 [M^+], 382, 275, 183;

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$: C, 62.09; H, 6.40; N, 16.46; S, 7.54. Found: C, 61.83; H, 6.23; N, 16.32; S, 7.38.

[0261] (実施例92) 3-アミノ-4-[4-(4-tert-ブチルフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-115)

(92a) tert-ブチル 4-(4-tert-ブチルフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラート

Org. Lett., 4, 581-584 (2002)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

白色粉末(収率9%)

Mp 62-64 °C;

IR (KBr) ν_{max} 2962, 1686, 1520, 1420, 1364, 1246, 1170 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.27 (9H, s), 1.35 (4.5H, s), 1.43 (4.5H, s), 1.91-2.00 (1H, m), 3.21 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.32 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.48-3.59 (6H, m), 6.62 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.8$ Hz);

MS (EI) m/z : 332 [M^+], 276, 261.

(92b) 1-(4-tert-ブチルフェニル)-1, 4-ジアゼパン

tert-ブチル 4-フェニル-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラートに代えて、実施例92(92a)で製造したtert-ブチル 4-(4-tert-ブチルフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラートを用いて、実施例57(57b)に記載された方法と

同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

淡褐色油状物(収率97%)

IR (film) ν_{max} 2959, 1614, 1520, 1363, 1201, 812, 552 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.28 (9H, s), 1.89 (2H, quint, $J = 5.9$ Hz), 2.84 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.02 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.52 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.54 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 6.63 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.4$ Hz);

MS (EI) m/z : 232 [M^+], 217, 190, 176.

(92c) 4-[4-(4-tert-ブチルフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

1-(4-メチルフェニル)-1, 4-ジアゼパンに代えて、実施例92(92b)で製造した1-(4-tert-ブチルフェニル)-1, 4-ジアゼパンを用い、実施例77(77c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

淡褐色粉末(収率21%)

Mp 257-258 $^{\circ}\text{C}$;

IR (KBr) ν_{max} 3121, 3041, 2958, 2205, 1625, 1519, 1459, 1247 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.28 (9H, s), 2.12 (2H, quint, $J = 5.9$ Hz), 3.56 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.71-3.81 (4H, m), 4.13 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 6.20 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.66 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 11.94 (1H, bs);

MS (EI) m/z : 366 [M^+], 351, 188.

(92d) 3-アミノ-4-[4-(4-tert-ブチルフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

4-(イソブチルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルに代えて、実施例92(92c)で製造した4-[4-(4-tert-ブチルフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用い、実施例5(5c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

微黄色粉末(収率72%)

Mp 231–232 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3440, 3324, 3182, 2957, 1645, 1579, 1579, 1519, 1364 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.21 (9H, s), 2.06–2.17 (2H, m), 3.22–3.16 (4H, m), 6.69 (2H, d, $J = 9.0$), 6.89 (2H, bs), 7.03–7.09 (3H, m), 7.17 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.38 (1H, d, $J = 5.5$ Hz);

MS (EI) m/z : 423 [M^+], 391, 275;

Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{OS} \cdot 0.27\text{H}_2\text{O}$: C, 64.48; H, 6.95; N, 16.35; S, 7.48. Found: C, 64.17; H, 6.64; N, 16.31; S, 7.43.

[0262] (実施例93) 3-アミノ-4-[4-(4-エチルフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-112)
(93a) tert-ブチル 4-(4-エチルフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

Org. Lett., 4, 581–584(2002)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

無色油状物(収率11%)

IR (film) ν_{max} 2964, 1695, 1519, 1415, 1236, 1169 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.19 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.37 (4.5H, s), 1.44 (4.5H, s), 1.92–2.01 (2H, m), 2.53 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.19 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.30 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.47–3.59 (6H, m), 6.62 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.02 (2H, d, $J = 8.4$ Hz);

MS (FAB) m/z : 304 [M^+], 248, 160.

(93b) 1-(4-エチルフェニル)-1, 4-ジアゼパン

tert-ブチル 4-フェニル-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレートに代えて、実施例93(93a)で製造したtert-ブチル 4-(4-エチルフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレートを用いて、実施例57(57b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

淡褐色油状物(収率100%)

IR (film) ν_{max} 2929, 1616, 1519, 1189, 813 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.19 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.88 (2H, quint, $J = 5.9$ Hz),
2.54 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 2.82 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.01 (2H, t, $J = 5.5$ Hz),
3.49–3.57 (2H, m), 6.62 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.03 (2H, d, $J = 8.8$ Hz);

MS (EI) m/z : 204 [M^+], 162, 148.

(93c) 4-[4-(4-エチルフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

1-(4-メチルフェニル)-1, 4-ジアゼパンに代えて、実施例93(93b)で製造した1-(4-エチルフェニル)-1, 4-ジアゼパンを用い、実施例77(77c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

微褐色粉末(収率22%)

Mp 226–229 $^{\circ}\text{C}$;

IR (KBr) ν_{max} 3122, 2959, 2205, 1625, 1517, 1457, 1246 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.20 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.11 (2H, quint, $J = 5.9$ Hz),
2.55 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.55 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.74 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.77
(2H, t, $J = 5.1$ Hz), 4.12 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 6.19 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.65 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.06 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 11.58 (1H, bs);

MS (EI) m/z : 338 [M^+], 323, 174, 160.

(93d) 3-アミノ-4-[4-(4-エチルフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

4-(イソブチルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルに代えて、実施例93(93c)で製造した4-[4-(4-エチルフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用い、実施例5(5c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

白色粉末(収率82%)

Mp 186–188 $^{\circ}\text{C}$;

IR (KBr) ν_{max} 3439, 3324, 3178, 2958, 1643, 1579, 1518, 1369 cm^{-1} ;

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 1.14 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.07–2.17 (2H, m), 2.49

(2H, q, $J = 7.4$ Hz), 3.15–3.35 (4H, m), 3.53 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.74 (2H, t, $J = 4.7$ Hz), 6.70 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.96 (1H, bs), 7.02 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.04–7.14 (3H, m), 8.40 (1H, d, $J = 5.5$ Hz);

MS (EI) m/z : 395 [M^+], 377, 189;

Anal. Calcd for $C_{21}H_{25}N_5OS$: C, 63.77; H, 6.37; N, 17.71; S, 8.11. Found: C, 63.56; H, 6.25; N, 17.68; S, 8.10.

[0263] (実施例94) 4-[4-(4-アセチルフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-3-アミノチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド (例示化合物番号3-99)

(94a) tert-ブチル 4-(4-アセチルフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

4-フルオロニトロベンゼンに代えて4-フルオロアセトフェノンを用い、実施例59(59a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

黄色液体

IR (film) ν_{\max} 2974, 1596, 1523, 1416, 1363, 1284, 1237, 1191, 929, 819, 756 cm^{-1} ;
 ^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.36 (4.5H, s), 1.42 (4.5H, s), 1.94–2.01 (2H, m), 2.50 (1H, s), 3.21 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.32 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.58–3.64 (6H, m), 6.66 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.83 (2H, t, $J = 8.6$ Hz);

HRMS m/z calcd for $C_{18}H_{26}O_3N_2$ 318.1944, found 318.1934;

MS (EI) m/z : 318 [M^+], 261, 247, 217, 188, 174, 162, 132, 105, 91, 57, 41.

(94b) 1-[4-(1, 4-ジアゼパン-1-イル)フェニル]エタノン

tert-ブチル 4-フェニル-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレートの代わりに、実施例94(94a)で製造したtert-ブチル 4-(4-アセチルフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレートを用い、実施例57(57b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

褐色液体

IR (KBr) ν_{\max} 2931, 1658, 1597, 1523, 1403, 1360, 1285, 1191, 820 cm^{-1} ;
 ^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.91 (2H, quint, $J = 5.9$ Hz), 2.50 (3H, s), 2.83 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.04 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.61 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.66 (2H, t, $J = 6.4$ Hz);

Hz), 6.68 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.85 (2H, d, J = 8.8 Hz);

HRMS m/z calcd for C₁₃H₁₈ON₂ 218.1420.1313, found 218.1422;

MS (EI) m/z: 218 [M⁺], 203, 176, 162, 148, 132, 70, 43.

(94c) (2Z)-3-[4-(4-アセチルフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-2-シアノブタ-2-エンチオアミド

イソブチルアミンに代えて実施例94(94b)で製造した1-[4-(1, 4-ジアゼパン-1-イル)フェニル]エタノンを用い、実施例5(5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

黄色粉末

Mp 173-177 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3310, 3178, 2183, 1593, 1524, 1407, 1354, 1289, 1194, 825, 594 cm⁻¹;

¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1.89-1.96 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.42 (3H, s), 3.49-3.54 (2H, m), 3.60-3.66 (4H, m), 3.83-3.86 (2H, m), 6.81 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.76 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.16 (2H, t, J = 7.3 Hz), 8.39 (1H, brs), 9.04 (1H, brs);

HRMS m/z calcd for C₁₈H₂₃ON₄S 343.1592, found 343.1595;

MS (FAB) m/z: 343 [M+H]⁺, 326, 273, 246, 219, 165, 120, 65;

Anal. Calcd for C₁₈H₂₂N₄OS·0.40H₂O: C, 61.83; H, 6.57; N, 16.02; S, 9.17. Found: C, 61.52; H, 6.35; N, 15.90, S, 9.52.

(94d) 4-[(4-アセチルフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

実施例94(94c)で製造した(2Z)-3-[4-(4-アセチルフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-2-シアノブタ-2-エンチオアミド(504mg, 1.47mmol)とN, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(175mg, 1.47mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(2mL)に溶解し、60°Cで80分間攪拌した。1N塩酸を加えて反応溶液を弱酸性としたのち、酢酸エチル(10mL)と水(20mL)を加えた。析出した固体を濾取し、標記化合物(518mg, 38%)を得た。

淡褐色粉末

Mp 265–270 °C;

IR (KBr) ν_{max} 2940, 2206, 1625, 1593, 1521, 1355, 1288, 1248, 1238, 1192, 1143, 929, 817 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 1.91–1.97 (2H, m), 2.42 (3H, s), 3.64 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.76 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.86 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.98 (2H, t, J = 5.4 Hz), 6.44 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.85 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.87 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.77 (2H, t, J = 8.8 Hz), 12.57 (1H, brs);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ON}_4\text{S}$ 353.1436, found 353.1425;

MS (EI) m/z : 352 [M^+], 337, 323, 218, 204, 174, 162, 132, 105, 91, 77, 43;

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS} \cdot 0.33\text{H}_2\text{O}$: C, 63.66; H, 5.81; N, 15.63; S, 8.95. Found: C, 63.58; H, 5.80; N, 15.63, S, 8.74.

(94e) 4-[4-(4-アセチルフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-3-アミノチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

4-(イソブチルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルに代えて、実施例94(94d)で製造した4-[(4-アセチルフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用い、実施例5(5c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

淡褐色粉末

Mp 279–282 °C(decomposition);

IR (KBr) ν_{max} 3439, 3326, 3183, 1653, 1595, 1364, 1279, 1193, 939, 820 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 2.16–2.18 (2H, m), 2.44 (3H, s), 3.19–3.20 (2H, m), 3.30–3.32 (2H, m), 3.66 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.87 (2H, t, J = 4.9 Hz), 6.84 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.99 (2H, brs), 7.08 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.10 (2H, brs), 7.80 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.41 (1H, d, J = 5.4 Hz);

MS (EI) m/z : 409 [M^+].

[0264] (実施例95) 3-アミノ-4-[3-メチル-4-(3-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-77)

(95a) 4-[3-メチル-4-(3-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル]-2-チ

オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

1-(4-メチルフェニル)-1, 4-ジアゼパンに代えて、2-メチル-1-(3-メチルフェニル)ピペラジンをうい、実施例77(77c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

淡褐色粉末(収率23%)

Mp 250-251 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3122, 3039, 2970, 2208, 1621, 1496, 1447, 1248, 1011 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 0.99 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.25 (3H, s), 3.14-3.23 (1H, m), 3.37-3.52 (2H, m), 3.67 (1H, dd, J = 13.3, 3.5 Hz), 3.91-3.99 (1H, m), 4.01-4.15 (2H, m), 6.53 (2H, d, J = 7.6 Hz), 6.58 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.65-6.71 (2H, m), 7.09 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.49 (1H, d, J = 7.6 Hz);

MS (FAB) m/z: 325 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 200;

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{S}\cdot 0.32\text{H}_2\text{O}$: C, 65.47; H, 6.30; N, 16.97; S, 9.71. Found: C, 65.24; H, 6.38; N, 17.19; S, 9.78.

(95b) 3-アミノ-4-[3-メチル-4-(3-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

4-(イソブチルアミノ)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルに代えて、実施例95(95a)で製造した4-[3-メチル-4-(3-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用い、実施例5(5c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

微褐色粉末(収率81%)

Mp 215-217 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3449, 3325, 3179, 2972, 2836, 1644, 1580, 1501, 1370 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 0.99-1.14 (3H, m), 2.27 (3H, s), 2.62-3.51 (7H, m), 6.58-6.69 (1H, m), 6.74-6.85 (2H, m), 6.96 (2H, bs), 7.06-7.19 (4H, m), 8.46 (1H, d, J = 5.5 Hz);

MS (EI) m/z: 382 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 200;

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{OS}\cdot 0.16$: C, 62.50; H, 6.12; N, 18.22; S, 8.34. Found: C,

62.49; H, 6.19; N, 18.15; S, 8.16.

[0265] (実施例96) 3-アミノ-4-(4-ピリジン-3-イル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-140)

(96a) (2Z)-2-シアノ-3-(4-ピリジン-3-イル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)ブター-2-エンチオアミド

イソブチルアミンに代えて1-ピリジン-3-イル-1, 4-ジアゼパン(J. Med. Chem., (2000), 43, 2217-2226)を用い、実施例5(5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率83%。

Mp 162-164 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3300, 3164, 2187, 1583, 1530, 796, 707 cm^{-1} ;

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 1.91-1.97 (2H, m), 2.24 (3H, s), 3.51-3.63 (6H, m), 3.76-3.79 (2H, m), 7.11-7.15 (2H, m), 7.82-7.84 (1H, m), 8.14 (1H, brs), 8.35 (1H, br), 9.00 (1H, br);

MS (FAB) m/z: 302 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{S}\cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 59.42; H, 6.38; N, 23.10; S, 10.57. Found: C, 59.53; H, 6.48; N, 22.88; S, 10.57.

(96b) 3-アミノ-4-(4-ピリジン-3-イル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例96(96a)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-(4-ピリジン-3-イル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)ブター-2-エンチオアミド(485mg, 1.61mmol)とN, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(211mg, 1.77mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(3mL)に溶解し、室温で1時間攪拌した。さらに、100°Cから120°Cで1.5時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、8N水酸化ナトリウム水溶液(0.3mL)と2-クロロアセトアミド(196mg, 2.09mmol)を加えた。混合物を室温にて3時間攪拌後、水(3mL)を加えた。析出した固体を濾取し、水とエタノールで洗浄し、239mgの固体を得た。得られた固体をエタノール(2mL)より再結晶し、195mgの標記化合物(収率33%)を得た。

Mp 214-216 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3444, 3324, 3166, 1650, 1579, 1495, 1368, 794, 709 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 2.14-2.19 (2H, m), 3.16-3.22 (2H, m), 3.27-3.81 (2H, m), 3.55-3.58 (2H, m), 3.79-3.81 (2H, m), 6.97 (2H, brs), 7.07 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.09 (2H, brs), 7.10-7.16 (2H, m), 7.83 (1H, dd, $J = 2.0, 4.3$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 5.5$ Hz);

MS (FAB) m/z : 369 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0266] (実施例97) 3-アミノ-4-[4-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド (例示化合物番号3-136)

(97a) 1-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1, 4-ジアゼパン 二塩酸塩

2-ブロモチアゾール(8.20g, 50mmol)とホモピペラジン(10.00g, 100mmol)をn-ブタノール(100mL)中で、加熱還流下24時間攪拌した。反応混合物を室温にて24時間放置し、析出した固体を濾別した。濾液を減圧下に濃縮して得た残留物に1N水酸化ナトリウム水溶液(30mL)を加え、水層を塩化メチレン(3x100mL)で抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残留物をメタノール(30mL)に溶解し、4N塩酸-1, 4-ジオキサン溶液(30mL)を加えた。析出した塩酸塩を濾取し、1, 4-ジオキサンとアセトンで洗浄し、9.43g(収率74%)の標記化合物を得た。

IR (neat) ν_{\max} 1603, 1581, 743 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 2.13-2.19 (2H, m), 3.18-3.25 (2H, m), 3.30-3.36 (2H, m), 3.64-3.67 (2H, m), 3.96-3.99 (2H, m), 6.98 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 3.9$ Hz);

MS (EI) m/z : 183 $[\text{M}]^+$, 83;

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S} \cdot 2(\text{HCl}) \cdot 0.1(\text{H}_2\text{O})$: C, 37.24; H, 5.94; N, 16.29; S, 12.43; Cl, 27.48. Found: C, 37.33; H, 5.88; N, 16.24; S, 12.37; Cl, 27.27.

(97b) 1-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1, 4-ジアゼパン

実施例97(97a)で製造した1-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1, 4-ジアゼパ

ン 二塩酸塩(5.11g, 19.9mmol)を1N水酸化ナトリウム水溶液(60mL)に混合した後、塩化メチレン(3x50mL)で抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し3.60g(収率99%)の標記化合物を得た。

IR (neat) ν_{max} 3304, 1534, 1139, 614 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.90–1.96 (2H, m), 2.89–2.91 (2H, m), 3.04–3.07 (2H, m), 3.66–3.70 (4H, m), 6.44 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 3.5$ Hz);

MS (EI) m/z : 183 [M^+], 83;

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}$: C, 52.43; H, 7.15; N, 22.93; S, 17.50. Found: C, 52.15; H, 7.46; N, 22.66; S, 10.50.

(97c) (2Z)–2–シアノ–3–[4–(1, 3–チアゾール–2–イル)–1, 4–ジアゼパン–1–イル]ブタ–2–エンチオアミド

イソブチルアミンに代えて、実施例97(97b)で製造した1–(1, 3–チアゾール–2–イル)–1, 4–ジアゼパン(3.60g)を用い、実施例5(5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物(4.56g)を得た。収率91%。

Mp 149–152 $^{\circ}\text{C}$;

IR (KBr) ν_{max} 3276, 3130, 2182, 1531, 885, 615 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 1.95–2.00 (2H, m), 2.27 (3H, s), 3.57–3.69 (6H, m), 3.80–3.84 (2H, m), 6.77 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 8.42 (1H, br), 9.06 (1H, br);

MS (FAB) m/z : 308 [$\text{M}+\text{H}^+$];

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{S}_2$: C, 50.79; H, 5.57; N, 22.78; S, 20.86. Found: C, 50.52; H, 5.64; N, 22.44; S, 21.10.

(97d) 3–アミノ–4–[4–(1, 3–チアゾール–2–イル)–1, 4–ジアゼパン–1–イル]チエノ[2, 3–b]ピリジン–2–カルボキサミド

実施例97(97c)で製造した(2Z)–2–シアノ–3–[4–(1, 3–チアゾール–2–イル)–1, 4–ジアゼパン–1–イル]ブタ–2–エンチオアミド(394mg, 1.28mmol)とN, N–ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(168mg, 1.41mmol)をN, N–ジメチルホルムアミド(2mL)に溶解し、室温で1時間攪拌した。さらに、100

℃で1時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、8N水酸化ナトリウム水溶液(0.3mL)と2-クロロアセトアミド(156mg, 1.66mmol)を加えた。混合物を室温にて終夜攪拌したのち、水(2mL)を加えた。析出した固体を濾取し、215mgの固体を得た。得られた固体を95%エタノール(15mL)より再結晶し、150mgの標記化合物(収率31%)を得た。

Mp 243–245 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3432, 3310, 3154, 1648, 1580, 1509, 1375, 933, 614 cm^{-1} ;

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 2.48–2.50 (2H, m), 3.19–3.37 (4H, m), 3.62 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.93–3.95 (2H, m), 6.73 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 7.00 (2H, brs), 7.06 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.10 (2H, brs), 7.13 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 8.39 (1H, d, $J = 3.5$ Hz);

MS (EI) m/z : 374 [M^+];

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 1.1 \text{H}_2\text{O}$: C, 48.74; H, 5.16; N, 21.31; S, 16.26.

Found: C, 48.98; H, 5.03; N, 21.22; S, 15.89.

[0267] (実施例98) 3-アミノ-4-[4-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-144)

(98a) (2Z)-2-シアノ-3-[4-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]ブタ-2-エンチオアミド

イソブチルアミンに代えて1-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1,4-ジアゼパン(J. Med. Chem., (2000), 43, 2217–2226)を用い、実施例5(5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率66%。

Mp 159–161 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3306, 3186, 2187, 1643, 1530, 1504, 1041 cm^{-1} ;

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 1.90–1.97 (2H, m), 2.25 (3H, s), 3.44–3.45 (4H, m), 3.60–3.68 (4H, m), 3.74 (3H, s), 6.66 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J = 3.1, 9.0$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 8.31 (1H, br), 8.97 (1H, br);

MS (EI) m/z : 331 [M^+];

Anal. Calcd for $C_{16}H_{21}N_5SO \cdot 0.1 H_2O$: C, 57.67; H, 6.41; N, 21.02; S, 9.62. Found: C, 57.74; H, 6.50; N, 20.84; S, 9.49.

(98b) 3-アミノ-4-[4-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1, 4-ジアゼパネ-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例98(98a)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-[4-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1, 4-ジアゼパネ-1-イル]ブタ-2-エンチオアミド(220mg, 0.66mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(83mg, 0.70mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)に溶解し、室温で2時間攪拌した。さらに、100°Cで1時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、8N水酸化ナトリウム水溶液(0.2mL)と2-クロロアセトアミド(80mg, 0.86mmol)を加えた。混合物を室温にて1時間攪拌後、水(50mL)と酢酸エチル(50mL)で分液した。有機層を飽和食塩水(30mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(100%酢酸エチル)で精製し、さらに、エタノールより再結晶し96mgの標記化合物(収率36%)を得た。

Mp 170-172 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3440, 3323, 3183, 1645, 1579, 1499, 1370, 1033, 939, 819 cm^{-1} ;

1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 2.10-2.16 (2H, m), 3.17-3.31 (4H, m), 3.49-3.52 (2H, m), 3.70-3.72 (2H, m), 3.75 (3H, s), 6.67 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.98 (2H, br), 7.06 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.07 (2H, br), 7.27 (1H, dd, J = 3.1, 9.0 Hz), 7.67 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.38 (1H, d, J = 5.5 Hz);

MS (FAB) m/z: 399 $[M+H]^+$;

Anal. Calcd for $C_{19}H_{22}N_6SO \cdot 0.4 H_2O$: C, 56.25; H, 5.66; N, 20.72; S, 7.90. Found: C, 55.97; H, 5.44; N, 21.11; S, 7.86.

[0268] (実施例99) 3-アミノ-4-(4-ピリジン-2-イル-1, 4-ジアゼパネ-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-139)

(99a) tert-ブチル 2-ピリジン-2-イル-1, 4-ジアゼパネ-1-カルボキシレート

J. Org. Chem., (2001), 66, 7729-7737に記載された方法を参考にして以下のように合成した。

- [0269] カリウム tert-ブトキシド (1.68g, 15mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0価) (92mg, 0.1mmol)、1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン)塩酸塩 (85mg, 0.2mmol)を1,4-ジオキサン (20mL)に混合し、2-ブロモピリジン (2.37g, 15mmol)とN-Boc-ホモピペラジン (2.00g, 10mmol)の1,4-ジオキサン (10mL)溶液を滴下した。室温で12時間攪拌した後、反応混合物に水 (100mL)と酢酸エチル (100mL)を加え、不溶物をセライトにより除去した。有機層と水層を分液したのち、有機層を飽和食塩水 (50mL)で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4:1)で精製し、2.27g (収率82%)の標記化合物を得た。

IR (neat) ν_{max} 1694, 1597, 1494, 1240, 1169, 928, 770 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 1.38, (4.5H, s), 1.43, (4.5H, s), 1.92-1.99 (2H, m), 3.21-3.34 (2H, m), 3.54-3.78 (6H, m), 6.47-6.52 (2H, m), 7.38-7.42 (1H, m), 8.10-8.12 (1H, m);

MS (FAB) m/z : 278 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(99b) 1-ピリジン-2-イル-1,4-ジアゼパン

実施例99(99a)で製造したtert-ブチル 4-ピリジン-2-イル-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (2.17g, 7.8mmol)を塩化メチレン (8mL)に溶解し、氷冷下、トリフルオロ酢酸 (8mL)を加えた。室温で3時間攪拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物に1N水酸化ナトリウム水溶液 (30mL)を加え、水層を塩化メチレン (3x40mL)で抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、1.34g (収率97%)の標記化合物を油状物として得た。

IR (neat) ν_{max} 3308, 1597, 1496, 1440, 769 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.86-1.92 (2H, m), 2.83-2.86 (2H, m), 3.01-3.04 (2H, m), 3.69-3.74 (4H, m), 6.46-6.50 (2H, m), 7.40 (1H, ddd, $J = 2.0, 7.1, 8.6$ Hz), 8.12 (1H, ddd, $J = 0.8, 2.0, 5.1$ Hz);

MS (EI) m/z : 177 [M^+], 121.

(99c) (2Z)-2-シアノ-3-(4-ピリジン-2-イル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)ブタ-2-エンチオアミド

イソブチルアミンに代えて、実施例99(99b)で製造した1-ピリジン-2-イル-1, 4-ジアゼパンを用い、実施例5(5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率79%。

Mp 155-157 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3398, 3288, 3184, 2185, 1598, 1540, 1494, 1439, 773 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 1.88-1.94 (2H, m), 2.24 (3H, s), 3.55-3.70 (6H, m), 3.89-3.92 (2H, m), 6.57 (1H, dd, $J = 5.0, 7.0$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.50 (1H, ddd, $J = 2.0, 7.0, 8.6$ Hz), 8.07 (1H, dd, $J = 2.0, 5.0$ Hz), 8.34 (1H, br), 9.01 (1H, br);

MS (FAB) m/z : 302 [$M+H$] $^+$.

(99d) 4-(4-ピリジン-2-イル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

実施例99(99c)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-(4-ピリジン-2-イル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)ブタ-2-エンチオアミド(0.90g, 3.0mmol)とN, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(0.39g, 3.3mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(5mL)に溶解し、室温で1時間、さらに、100°Cで1時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、イソプロピルエーテル(20mL)と1N水酸化ナトリウム水溶液(10 mL)で分液した。水層を1N塩酸で酸性(pH=4)とし、さらに、飽和重曹水を加えて中和した。析出した結晶を濾取し、水とエタノールで洗浄し、標記化合物(0.37g)の粗生成物を得た。

Mp 220-224 °C;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 1.88-1.94 (2H, m), 3.63-3.66 (2H, m), 3.76-3.79 (2H, m), 3.88-3.98 (4H, m), 6.41 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.53 (1H, dd, $J = 5.0, 7.0$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.81-7.35 (1H, m), 7.46 (1H, ddd, $J = 2.0, 7.0, 8.6$ Hz), 8.03 (1H, dd, $J = 2.0, 5.0$ Hz), 12.50 (1H, br).

(99e) 3-アミノ-4-(4-ピリジン-2-イル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例99(99d)で製造した4-(4-ピリジン-2-イル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルの粗生成物(0.37g)をN, N-ジメチルホルムアミド(4mL)に溶解し、8N水酸化ナトリウム水溶液(0.4mL)と2-クロロアセトアミド(0.14g, 1.5mmol)を加えた。混合物を室温にて1時間攪拌後、水(4mL)を加えた。析出した固体を濾取し、水とエタノールで洗浄し、0.33gの固体を得た。得られた固体は80%エタノール(5mL)中で加熱攪拌し、冷却後、固体を濾取し、0.30gの標記化合物を得た。(2Z)-2-シアノ-3-(4-ピリジン-2-イル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)ブタ-2-エンチオアミドからの収率27%。

Mp 237-239 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3444, 3325, 3167, 1650, 1596, 1496, 1371, 942, 770 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 2.11-2.17 (2H, m), 3.17-3.32 (4H, m), 3.70 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.96-4.03 (2H, m), 6.57 (1H, dd, $J = 5.1, 7.0$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.01 (2H, brs), 7.07 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.10 (2H, brs), 7.51 (1H, ddd, $J = 2.0, 7.0, 8.6$ Hz), 8.09 (1H, dd, $J = 2.0, 5.1$ Hz), 8.39 (1H, d, $J = 5.1$ Hz);

MS (FAB) m/z : 369 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{SO} \cdot 0.3 \text{H}_2\text{O}$: C, 57.83; H, 5.55; N, 22.48; S, 8.58. Found: C, 57.99; H, 5.35; N, 22.43; S, 8.59.

[0270] (実施例100) 3-アミノ-4-(4-ピリジン-4-イル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-141)

(100a) tert-ブチル 4-ピリジン-4-イル-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラート

2-ブロモピリジンの代わりに4-ブロモピリジン 塩酸塩を用い、2.1当量のカリウム tert-ブトキンドを使用して、実施例99(99a)に記載された方法と同様に反応を行なった。反応を後処理して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Chr

omatorex NH, Fuji Silysia) (100%酢酸エチル)により精製し、標記化合物を得た。収率34%。

Mp 124–129 °C;

IR (KBr) ν_{max} 1674, 1597, 1167, 987 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.36 (4.5H, s), 1.42 (4.5H, s), 1.92–1.99 (2H, m), 3.21–3.34 (2H, m), 3.52–3.59 (4H, m), 6.50 (2H, brd, $J = 6.5$ Hz), 8.18–8.20 (2H, m);

MS (EI) m/z : 277 [M^+], 220;

Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$: C, 64.95; H, 8.36; N, 15.15. Found: C, 64.78; H, 8.46; N, 15.03.

(100b) ピリジン–4–イル–1, 4–ジアゼパン

実施例100(100a)で製造したtert–ブチル 4–ピリジン–4–イル–1, 4–ジアゼパン–1–カルボキシレート(0.42g, 1.5mmol)をメタノール(3mL)に溶解し、4 N塩酸–1, 4–ジオキサン溶液(3mL)を加えた。室温で2時間攪拌した後、減圧下に反応混合物を濃縮した。残留物に1N水酸化ナトリウム水溶液(10mL)を加え、水層を塩化メチレン(3x20mL)で抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、0.26g(収率97%)の標記化合物を油状物として得た。

IR (neat) ν_{max} 3270, 1600, 1518, 804 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.86–1.92 (2H, m), 2.83 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.02 (2H, t, $J = 5.3$ Hz), 3.53–3.61 (4H, m), 6.51 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 8.20 (2H, d, $J = 6.6$ Hz);

MS (FAB) m/z : 178 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

(100c) (2Z)–2–シアノ–3–(4–ピリジン–4–イル–1, 4–ジアゼパン–1–イル)ブタ–2–エンチオアミド

イソブチルアミンに代えて、実施例100(100b)で製造した1–ピリジン–4–イル–1, 4–ジアゼパンを用い、実施例5(5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率57%。

Amorphous solid

IR (KBr) ν_{max} 3172, 2185, 1600, 1538, 1520, 1411 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 1.89–1.94 (2H, m), 2.23 (3H, s), 3.52–3.62 (6H, m), 3.78–3.80 (2H, m), 6.70 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 8.09 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 8.41 (1H, br), 9.04 (1H, br);

MS (FAB) m/z : 302 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(100d) 3-アミノ-4-(4-ピリジン-4-イル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例100(100c)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-(4-ピリジン-4-イル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)ブタ-2-エンチオアミド(200mg, 0.66mmol)とN, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(87mg, 0.73mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(3mL)に溶解し、室温で2時間攪拌したのち、さらに、100℃で1時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、8N水酸化ナトリウム水溶液(0.2mL)と2-クロロアセトアミド(93mg, 0.99mmol)を加えた。混合物を室温にて1時間攪拌後、水(4mL)を加えた。室温にて15時間放置したのち析出した固体を濾取し、さらに、水洗し乾燥し、55mgの粗生成物が得られた。粗生成物は、80%水性エタノール(3mL)中に懸濁して加熱攪拌し、冷却後、固体を濾取して精製し、30mgの標記化合物(収率12%)を得た。

Mp 288–291 °C (decomposition);

IR (KBr) ν_{max} 3334, 1650, 1597, 1573, 1510, 1367 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 2.13–2.18 (2H, m), 3.15–3.30 (4H, m), 3.56–3.59 (2H, m), 3.79–3.81 (2H, m), 6.68 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 6.98 (2H, br), 7.06 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.09 (2H, br), 8.09 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 8.38 (1H, d, $J = 5.1$ Hz);

MS (EI) m/z : 368 $[\text{M}]^+$, 108;

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{OS} \cdot 0.3 \text{H}_2\text{O}$: C, 57.83; H, 5.55; N, 22.48; S, 8.58. Found: C, 57.76; H, 5.48; N, 22.46; S, 8.50.

[0271] (実施例101) 3-アミノ-4-[3-(メキシメチル)ピペリジン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-21)

(101a) tert-ブチル 3-(メキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシラート

水素化ナトリウム(55%油性, 0.26g, 6mmol)をテトラヒドロフラン(5mL)に懸濁し、氷冷下、tert-ブチル 3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシラート(Bioorg. Med. Chem. Lett., 8, (1998), 1595-1600)(1.08g, 5mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)溶液を加え、さらに、ヨウ化メチル(0.85g, 6mmol)を加えた。室温にて3日間攪拌した後、反応混合物に水(50mL)を加え、水層を酢酸エチル(50mL)で抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=10:1)で精製し、1.03g(収率90%)の標記化合物を得た。

IR (neat) ν_{max} 1696, 1422, 1151 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.16-1.51 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.60-1.82 (3H, m), 2.64 (1H, br), 2.82 (1H, brt, $J = 13.3$ Hz), 3.24 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 3.32 (3H, s), 3.87 (1H, dt, $J = 4.0, 13.3$ Hz), 3.94 (1H, m);

MS (EI) m/z : 229 [M^+], 114;

Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_3$: C, 62.85; H, 10.11; N, 6.11. Found: C, 62.90; H, 9.77; N, 6.04.

(101b) 3-(メキシメチル)ピペリジン

実施例101(101a)で製造したtert-ブチル 3-(メキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシラート(1.03g, 4.5mmol)を塩化メチレン(4mL)に溶解し、氷冷下、トリフルオロ酢酸(2mL)を加えた。室温で2時間攪拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物に1N水酸化ナトリウム水溶液(20mL)を加え、水層を塩化メチレン(3x30mL)で抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、0.50g(収率86%)の標記化合物を油状物として得た。

IR (neat) ν_{max} 3312, 1467, 1450, 1270, 1128, 1097 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.06-1.16 (1H, m), 1.40-1.51 (1H, m), 1.63-1.80 (3H, m), 2.33 (1H, t, $J = 11.7$ Hz), 2.55 (1H, dt, $J = 2.7, 11.7$ Hz), 3.00 (1H, brd, $J = 12.1$ Hz), 3.11 (1H, brd, $J = 12.1$ Hz), 3.20 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.31 (3H, s);

MS (EI) m/z : 129 [M^+], 114.

(101c) (2Z)-2-シアノ-3-[3-(メキシメチル)ピペリジン-1-イル]ブター
2-エンチオアミド

イソブチルアミンに代えて、実施例101(101b)で製造した3-(メキシメチル)ピペ
リジンを用い、実施例5(5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物
を得た。収率81%。

Mp 151-152 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3380, 3255, 3157, 2183, 1605, 1531, 1410, 1261 cm^{-1} ;

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 1.25-1.35 (1H, m), 1.48-1.59 (1H, m), 1.66-1.76
(2H, m), 1.85-1.94 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.91-2.97 (1H, m), 3.03-3.10 (1H, m),
3.16-3.24 (2H, m), 3.22 (3H, s), 3.50-3.63 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 8.18 (1H, br), 8.90
(1H, br);

MS (EI) m/z : 253 [M^+], 220;

Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OS} \cdot 0.1 \text{H}_2\text{O}$: C, 56.49; H, 7.58; N, 16.47; S, 12.57. Found:
C, 56.62; H, 7.41; N, 16.39; S, 12.60.

(101d) 4-[3-(メキシメチル)ピペリジン-1-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジ
ヒドロピリジン-3-カルボニトリル

実施例101(101c)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-[3-(メキシメチル)ピペ
リジン-1-イル]ブター2-エンチオアミド(0.39g, 1.5mmol)とN, N-ジメチルホル
ムアミド ジメチルアセタール(0.20g, 1.7mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド
(3mL)に溶解し、室温で1時間、さらに、100°Cで1時間攪拌した。反応溶液を室温
に冷却し、水(50mL)を加えた。水層を酢酸エチル(3x50mL)で抽出し、抽出液を
硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ
ィー(塩化メチレン/メタノール=20:1)で精製し、125mg(収率31%)の標記化合
物を得た。

Mp 154-156 °C;

IR (KBr) ν_{max} 2208, 1622, 1550, 1517, 1249 cm^{-1} ;

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 1.26-1.93 (5H, m), 3.04 (1H, dd, $J = 10.2, 13.3$
Hz), 3.18-3.27 (3H, m), 3.24 (3H, s), 3.96-4.02 (2H, m), 6.46 (1H, d, $J = 7.8$ Hz),

7.46 (1H, d, J = 7.8 Hz);

MS (EI) m/z: 263 [M⁺], 248, 218;

Anal. Calcd for C₁₃H₁₇N₃OS•0.1 H₂O: C, 58.89; H, 6.54; N, 15.85; S, 12.09. Found: C, 58.93; H, 6.60; N, 16.00; S, 12.07.

(101e) 3-アミノ-4-[3-(メキシメチル)ピペリジン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例101(101d)で製造した4-[3-(メキシメチル)ピペリジン-1-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル(120mg, 0.46mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(1mL)に溶解し、8N水酸化ナトリウム水溶液(0.2mL)と2-クロロアセトアミド(55mg, 0.59mmol)を加えた。混合物を室温にて1時間攪拌後、水(50mL)と酢酸エチル(50mL)を加え分液した。有機層を飽和食塩水(30mL)で洗浄したのち、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物にエーテルを加えて固化させ、析出した固体を濾取し、さらにエーテルで洗浄し、138mgの標記化合物(収率95%)を得た。

Mp 229-230 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3432, 3320, 3144, 1653, 1577, 1501, 1375, 1097 cm⁻¹;

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 1.03-1.15 (1H, m), 1.73-1.84 (3H, m), 2.07-2.19 (1H, m), 2.35-3.44 (4H, m), 3.22 (3H, s), 6.97 (2H, br), 7.00 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.09 (2H, br), 8.40 (1H, d, J = 5.1 Hz);

MS (EI) m/z: 320 [M⁺];

Anal. Calcd for C₁₅H₂₀N₄O₂S: C, 56.23; H, 6.29; N, 17.49; S, 10.01. Found: C, 56.21; H, 6.45; N, 17.37; S, 9.80.

[0272] (実施例102) 3-アミノ-4-(1, 4-ジアゼパン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド 二塩酸塩(例示化合物番号3-78)

実施例55(55c)で製造した3-アミノ-4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(0.77g, 2.0mmol)を1, 4-ジオキサン(4mL)に溶解し、4N塩酸/1, 4-ジオキサン(4mL)を加えた。室温にて4時間攪拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮し、0.72gの標

記化合物を得た。

Mp >295 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3457, 3371, 3291, 1654, 1614, 1579 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 2.12-2.19 (2H, m), 3.20-3.26 (2H, m), 3.36-3.42 (2H, m), 3.58-3.64 (2H, m), 3.80-3.87 (2H, m), 7.11 (1H, d, J = 6.5 Hz), 7.27 (2H, br), 8.44 (1H, d, J = 6.5 Hz), 9.46 (2H, br);

MS (FAB) m/z: 292 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{OS}\cdot 2(\text{HCl})\cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$: C, 42.24; H, 5.34; N, 18.94; S, 8.67; Cl, 19.18. Found: C, 42.39; H, 5.22; N, 19.01; S, 8.53; Cl, 18.93.

[0273] (実施例103) 4-(4-アセチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)-3-アミノチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-149)

実施例102で製造した3-アミノ-4-(1, 4-ジアゼパン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド 二塩酸塩(182mg, 0.5mmol)をテトラヒドロフラン(3mL)に懸濁し、トリエチルアミン(0.15mL)と無水酢酸(77mg, 0.75mmol)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水(20mL)を加え、水層を塩化メチレン(2x30mL)で抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥したのち、減圧下で溶媒を留去し、得られた固体をエタノール(4mL)から再結晶すると55mg(収率33%)の標記化合物が得られた。

Mp 214-215 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3425, 3333, 3188, 1632, 1581, 1370, 938 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 1.97-2.08 (2H, m), 2.02 (1.5H, s), 2.05 (1.5H, s), 3.15-3.24 (4H, m), 3.55-3.62 (2H, m), 3.69-3.77 (2H, m), 7.01 (2H, br), 7.04 (0.5H, d, J = 5.5 Hz), 7.07 (0.5H, d, J = 5.5 Hz), 7.09 (2H, br), 8.38 (0.5H, d, J = 5.5 Hz), 8.41 (0.5H, d, J = 5.5 Hz);

MS (FAB) m/z: 334 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}\cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 53.75; H, 5.77; N, 20.89; S, 9.57. Found: C, 53.89; H, 5.75; N, 20.73; S, 9.42.

[0274] (実施例104) 3-アミノ-4-[4-(メチルスルホニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-151)

実施例102で製造した3-アミノ-4-(1,4-ジアゼパン-1-イル)チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド 二塩酸塩(182mg, 0.5mmol)と炭酸カリウム(221mg, 1.6mmol)をテトラヒドロフラン(5mL)に懸濁し、メタンスルホン酸 無水物(105mg, 0.6mmol)を加え、室温にて15時間攪拌した。反応混合物に水(20mL)と酢酸エチル(30mL)を加え分液し、水層をさらに酢酸エチル(30mL)で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥したのち、減圧下で溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール=15:1)により精製すると72mg(収率39%)の標記化合物が得られた。

Mp 214-217 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3424, 3327, 3155, 1650, 1582, 1371, 1323, 1147, 934 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 2.02-2.07 (2H, m), 2.96 (3H, s), 3.26-3.84 (2H, m), 3.44-3.47 (2H, m), 3.58-3.61 (2H, m), 7.04 (2H, br), 7.10 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.01 (2H, br), 8.44 (1H, d, $J = 5.5$ Hz);

MS (FAB) m/z : 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2$: C, 45.51; H, 5.18; N, 18.96; S, 17.36. Found: C, 45.38; H, 5.08; N, 18.64; S, 17.04.

[0275] (実施例105) 3-アミノ-4-[4-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-148)

(105a) (2Z)-3-[4-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]-2-シアノブター-2-エンチオアミド

イソブチルアミンに代えて1-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,4-ジアゼパン(J. Med. Chem., (2002), 45, 4011-4017)を用い、実施例5(5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率60%。

Amorphous solid

IR (KBr) ν_{\max} 3289, 3185, 2191, 1587, 1531, 1453, 1429 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 1.89–1.95 (2H, m), 2.25 (3H, s), 3.59–3.66 (4H, m), 3.74–3.77 (2H, m), 3.97–4.00 (2H, m), 7.31 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 8.40 (1H, br), 9.04 (1H, br);

MS (FAB) m/z : 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(105b) 3-アミノ-4-[4-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1, 4-ジアゼパベン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例105(105a)で製造した(2Z)-3-[4-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1, 4-ジアゼパベン-1-イル]-2-シアノブタ-2-エンチオアミド(0.75g, 2.2 mmol)とN, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(0.28g, 2.3 mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(5mL)に溶解し、室温で1時間、さらに、100℃で2時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、8N水酸化ナトリウム水溶液(0.5mL)と2-クロロアセトアミド(0.27g, 2.9 mmol)を加えた。混合物を室温にて1時間攪拌後、水(30mL)を加えた。水層を酢酸エチル(2x50mL)で抽出し、抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール=20:1)により精製し、さらに、得られた結晶をエタノールで洗浄し、0.15gの標記化合物(収率17%)を得た。

Mp 232–234 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3320, 1645, 1584, 1501, 1450, 1372, 939 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 2.13–2.19 (2H, m), 3.18–3.23 (2H, m), 3.30–3.35 (2H, m), 3.75–3.78 (2H, m), 4.00–4.05 (2H, m), 7.00 (2H, br), 7.05 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.09 (2H, br), 7.26 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 8.38 (1H, d, $J = 5.1$ Hz);

MS (FAB) m/z : 404 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}\cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$: C, 49.89; H, 4.58; N, 23.95; S, 7.83; Cl, 8.66. Found: C, 49.93; H, 4.52; N, 23.93; S, 8.09; Cl, 8.39.

[0276] (実施例106) 3-アミノ-4-[4-(5-メチルピリジン-2-イル)-1, 4-ジアゼパベン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-143)

(106a) tert-ブチル 4-(5-メチルピリジン-2-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラート

2-プロモピリジンに代えて2-プロモ-5-メチルピリジンを用いて、実施例99(99a)に記載された方法と同様に反応を行なった。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5:1)により精製し、収率81%で標記化合物を得た。

IR (neat) ν_{\max} 1694, 1612, 1503, 1415, 1170, 929 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.39 (4.5H, s), 1.44 (4.5H, s), 1.92-1.98 (2H, m), 2.19 (3H, s), 3.20-3.33 (2H, m), 3.54-3.76 (6H, m), 6.45 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J = 2.0, 8.6$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 2.0$ Hz);

MS (EI) m/z : 291 [M^+], 135;

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.4 \text{H}_2\text{O}$: C, 64.36; H, 8.71; N, 14.07. Found: C, 64.35; H, 8.96; N, 13.98.

(106b) 1-(5-メチルピリジン-2-イル)-1, 4-ジアゼパン

実施例100(100b)に記載された方法と同様に反応を行ない、収率97%で標記化合物を得た。

IR (neat) ν_{\max} 3307, 1613, 1503, 1409, 804 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.85-1.91 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.82-2.85 (2H, m), 3.01-3.03 (2H, m), 3.68-3.72 (4H, m), 6.43 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J = 2.0, 8.6$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 2.0$ Hz);

MS (FAB) m/z : 192 [$\text{M}+\text{H}]^+$, 135.

(106c) (2Z)-2-シアノ-3-[(4-(5-メチルピリジン-2-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル)ブター-2-エンチオアミド]

イソブチルアミンに代えて、実施例106(106b)で製造した1-(5-メチルピリジン-2-イル)-1, 4-ジアゼパンを用い、実施例5(5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率79%。

Mp 140-145 $^{\circ}\text{C}$;

IR (KBr) ν_{\max} 3274, 3131, 2181, 1611, 1528, 1501, 1411, 885 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 1.87–1.93 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.53–3.67 (6H, m), 3.86–3.89 (2H, m), 6.65 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 2.0, 8.6$ Hz), 7.91 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.82 (1H, br), 8.99 (1H, br);

MS (FAB) m/z : 316 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{S}\cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$: C, 59.90; H, 6.79; N, 21.83; S, 9.95. Found: C, 59.96; H, 6.62; N, 21.55; S, 10.19.

(106d) 3-アミノ-4-[4-(5-メチルピリジン-2-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例106(106c)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-[(4-(5-メチルピリジン-2-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル)ブタ-2-エンチオアミド(1.26g, 4.0 mmol)とN, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(0.52g, 4.4 mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(6mL)に溶解し、室温で1時間、さらに、100℃で1時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、8N水酸化ナトリウム水溶液(1mL)と2-クロロアセトアミド(0.49g, 5.2 mmol)を加えた。混合物を室温にて2時間攪拌後、水(6mL)を加えた。析出した固体を濾取し、水とエタノールで洗浄すると0.87gの粗生成物が得られた。粗生成物は、80%水性エタノール(10mL)中に懸濁して加熱攪拌し、冷却後、固体を濾取して精製し、0.66gの標記化合物(収率43%)を得た。

Mp 205–208 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3440, 3316, 3155, 1649, 1609, 1579, 1499, 1371, 939 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 2.08–2.15 (2H, m), 2.13 (3H, s), 3.15–3.28 (4H, m), 3.64–3.67 (2H, m), 3.92–3.98 (2H, m), 6.60 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.98 (2H, br), 7.04 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.07 (2H, br), 7.34 (1H, dd, $J = 2.3, 8.6$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.36 (1H, d, $J = 5.1$ Hz);

MS (EI) m/z : 382 $[\text{M}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{SO}$: C, 59.66; H, 5.80; N, 21.97; S, 8.38. Found: C, 59.46; H, 5.93; N, 21.78; S, 8.41.

[0277] (実施例107) 3-アミノ-4-メトキシチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(

例示化合物番号1-1)

(107a) 2-クロロ-4-メトキシニコチノニトリル

小川ら(Heterocycles, 36, 145-148, 1993)の方法により合成した4-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル(1. 50g, 10mmol)のオキシ塩化リン(10mL)溶液を2時間加熱還流した。反応液を濃縮し、得られた残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)を加え、酢酸エチル(3x10mL)で抽出し、抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をエーテルで粉末化し、標記目的化合物(1. 31g, 収率78%)を得た。

淡黄色粉末

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 4.05 (3H, s), 7.40 (1H, d, $J = 4.3$ Hz), 8.55 (1H, d, $J = 4.3$ Hz).

(107b) 3-アミノ-4-メトキシチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例107(107a)で製造した2-クロロ-4-メトキシニコチノニトリル(169mg, 1. 0mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(2mL)溶液に2-メルカプトアセトアミド(109mg, 1. 2mmol)及び8M水酸化ナトリウム水溶液(0. 4mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水(5mL)を加え、生成した固体をろ取し、標記目的化合物(92mg, 収率41%)を得た。

黄色粉末

Mp 238-241 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3482, 3325, 3149, 1667, 1613, 1583, 1504, 1375, 1289, 1044 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 4.01 (3H, s), 6.95 (2H, brs), 6.98 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 7.05 (2H, brs), 8.46 (1H, d, $J = 5.9$ Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 223.0415, found 223.0416;

MS (EI) m/z : 223 [M^+], 205, 178, 150, 137, 122, 104, 77, 66, 45;

Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: C, 48.42; H, 4.06; N, 18.82; S, 14.36. Found: C, 48.11; H, 4.32; N, 18.76; S, 14.18.

[0278] (実施例108) 3-アミノ-4-エトキシチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-2)

(108a) 2-クロロ-4-エトキシニコチノニトリル

オルト酢酸トリメチルの代わりにオルト酢酸トリエチルを用いて、小川ら (Heterocycles, 36, 145-148, 1993) の方法に準じて合成した4-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用い、実施例107(107a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

淡黄色粉末

^1H NMR(DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 1.39 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.36 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 8.52 (1H, d, $J = 6.4$ Hz).

(108b) 3-アミノ-4-エトキシチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

2-クロロ-4-メトキシニコチノニトリルの代わりに2-クロロ-4-エトキシニコチノニトリルを用い、実施例107(107b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

淡黄色粉末

Mp 241-243 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3446, 3331, 1645, 1584, 1506, 1375, 1294, 1046 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.44 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.30 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.84 (2H, brs), 6.95 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 7.03 (2H, brs), 8.41 (1H, d, $J = 5.9$ Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_3\text{S}$ 237.0572, found 237.0574;

MS (EI) m/z : 237 [M^+], 219, 205, 192, 176, 164, 148, 137, 120, 104;

Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: C, 50.62; H, 4.67; N, 17.71; S, 13.51. Found: C, 50.62; H, 4.69; N, 17.97; S, 13.52.

[0279] (実施例109) {[3-アミノ-2-(アミノカルボニル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-4-イル]オキシ}酢酸(例示化合物番号1-5)

(109a) 2-クロロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

実施例107(107a)で製造した2-クロロ-4-メトキシニコチノニトリル(0.98g, 5.81mmol)の酢酸(5mL)溶液に濃塩酸(5mL)を加え、2時間加熱還流した。反応液に水(10mL)を加え、酢酸エチル(10mL)で抽出し、抽出液を硫酸ナトリウムで乾

乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をエーテルで粉末化し、標記目的化合物 (0.35g, 収率39%) を得た。

白色粉末

Mp 214-217 °C;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 6.96 (1H, d, J = 5.9 Hz), 8.25 (1H, d, J = 5.9 Hz).

(109b) {[3-アミノ-2-(アミノカルボニル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-4-イル]オキシ}酢酸

実施例109(109a)で製造した2-クロロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル(155mg, 1.0mmol)のN, N-ジメチルアセトアミド(5mL)溶液に炭酸カリウム(152mg, 1.1mmol)及びブromo酢酸 tert-ブチルエステル(162 μ L, 1.1mmol)を加え、5時間室温で撹拌した。反応液に酢酸エチル(20mL)及び水(20mL)を加え分液した。有機層を水(5x20mL)、食塩水(20mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をN, N-ジメチルホルムアミド(2mL)に溶解し、2-メルカプトアセトアミド(118mg, 1.3mmol)及び8N水酸化ナトリウム水溶液(0.4mL)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液に1N塩酸(4mL)を加えたのち減圧下で濃縮した。得られた残留物を、逆相クロマトグラフィー(100%水)を用いて精製し、標記目的化合物(78mg, 収率29%)を得た。

黄色粉末

Mp 248-249 °C(decomposition);

IR (KBr) ν_{max} 3462, 3340, 3169, 1647, 1591, 1507, 1376, 1084 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 4.97 (2H, s), 6.93 (1H, d, J = 5.9 Hz), 7.04 (2H, brs), 7.07 (2H, brs), 8.44 (1H, d, J = 5.9 Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_4\text{N}_3\text{S}$ 267.0314, found 267.0325;

MS (FAB) m/z: 267 [M^+], 251, 205, 187, 69, 55;

Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4\text{S} \cdot 1.96\text{H}_2\text{O}$: C, 39.70; H, 4.30; N, 13.89; S, 10.60.

Found: C, 39.39; H, 3.99; N, 13.89; S, 10.46.

[0280] (実施例110) 3-アミノ-4-(ベンジルオキシ)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-4)

ブロモ酢酸 tert-ブチルエステルの代わりに臭化ベンジルを用い、実施例109(109b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

白色粉末

Mp 216-221 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3490, 3324, 3151, 1651, 1580, 1502, 1370, 1290, 1039, 741 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 5.44 (2H, s), 6.89 (2H, brs), 7.04 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.07 (2H, brs), 7.36-7.55 (5H, m), 8.42 (1H, d, J = 5.5 Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}_3\text{S}$ 299.0728, found 299.0730;

MS (FAB) m/z: 299 [M^+], 283, 273, 257, 200, 193, 165, 91, 65;

Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot 0.12\text{H}_2\text{O}$: C, 59.75; H, 4.43; N, 13.94; S, 10.63.

Found: C, 60.09; H, 4.36; N, 13.63; S, 10.26.

[0281] (実施例111) 3-アミノ-4-イソプロポキシチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-3)

(111a) 2, 4-ジクロロニコチノニトリル

実施例109(109a)で製造した2-クロロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル(238mg, 1.54mmol)のオキシ塩化リン(0.7mL)溶液を2時間加熱還流した。反応液を濃縮し、得られた残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)を加え、酢酸エチル(10mL)で2回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をヘキサンで粉末化させ、標記目的化合物(167mg, 収率63%)を得た。

白色粉末

Mp 107-109 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3072, 2235, 1559, 1538, 1444, 1406, 1368, 1220, 820 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.91 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.65 (1H, d, J = 5.5 Hz);

HRMS m/z calcd for $C_6H_2N_2Cl$ 171.9595, found 171.9598;

MS (EI) m/z : 172 [M^+], 137, 110, 101, 75, 62, 51.

(111b) 2-クロロ-4-イソプロポキシニコチノニトリル

2-プロパノール (84 μ L, 1.1 mmol) の THF (1 mL) 溶液に 0°C で水素化ナトリウム (48 mg, 1.1 mmol) 及び実施例 111 (111a) で製造した 2,4-ジクロロニコチノニトリル (173 mg, 1.00 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (1 mL) 溶液を加え、1 時間室温で撹拌した。反応液に水 (3 mL) を加え、生成した粉末をろ取し、標記目的化合物 (125 mg, 収率 63%) を得た。

白色粉末

IR (KBr) ν_{\max} 3096, 2985, 2235, 1580, 1550, 1469, 1390, 1316, 1262, 1102, 985, 840 cm^{-1} ;

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.36 (6H, d, $J = 5.9$ Hz), 4.99 (1H, quint, $J = 5.9$ Hz), 7.43 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 8.49 (1H, d, $J = 6.4$ Hz);

HRMS m/z calcd for $C_9H_9ON_2Cl$ 196.0404, found 196.0401;

MS (EI) m/z : 196 [M^+], 181, 154, 145, 126, 119, 111, 93, 71, 57, 44.

(111c) 3-アミノ-4-イソプロポキシチエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

2-クロロ-4-メトキシニコチノニトリルに代えて実施例 111 (111b) で製造した 2-クロロ-4-イソプロポキシニコチノニトリルを用いて実施例 107 (107b) に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

白色粉末

Mp 238–240 °C (decomposition);

IR (KBr) ν_{\max} 3485, 3322, 3137, 1672, 1616, 1582, 1506, 1378, 1287, 1107, 995 cm^{-1} ;

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.40 (6H, d, $J = 6.3$ Hz), 4.94 (1H, quint, $J = 6.3$ Hz), 6.83 (2H, brs), 6.98 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 7.02 (2H, brs), 8.39 (1H, d, $J = 5.9$ Hz);

HRMS m/z calcd for $C_{10}H_{13}O_2NS$ 251.0728, found 251.0742;

MS (EI) m/z : 251 [M^+], 209, 192, 180, 164, 137, 120, 103, 92, 66, 52, 42.

[0282] (実施例112) 3-アミノ-4-(シクロヘプチルオキシ)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-8)

(112a) 2-クロロ-4-(シクロヘプチルオキシ)ニコチノニトリル

2-プロパノールの代わりにシクロヘプチルアルコールを用いて、実施例111(111b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

無色液体

IR (film) ν_{max} 2933, 2233, 1575, 1464, 1307, 998, 821 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.47-2.05 (12H, m), 4.64-4.69 (1H, m), 6.79 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 8.34 (1H, d, $J = 6.3$ Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ON}_2^{35}\text{Cl}$ 250.0873, found 250.0880;

MS (EI) m/z : 250 [M^+], 215, 172, 155, 137, 119, 97, 81, 55, 42;

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O} \cdot 0.36\text{H}_2\text{O}$: C, 60.71; H, 6.16; N, 10.89. Found: C, 61.03; H, 6.51; N, 10.93.

(112b) 3-アミノ-4-(シクロヘプチルオキシ)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

2-クロロ-4-メトキシニコチノニトリルの代わりに、実施例112(112a)で製造した2-クロロ-4-(シクロヘプチルオキシ)ニコチノニトリルを用い、実施例107(107b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

白色粉末

Mp 179-180 $^{\circ}\text{C}$;

IR (KBr) ν_{max} 3491, 3329, 3163, 2927, 1654, 1582, 1504, 1371, 1288, 1012 cm^{-1} ;

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 1.46-1.70 (8H, m), 1.81-1.90 (2H, m), 2.01-2.08 (2H, m), 4.83-4.89 (1H, m), 6.81 (2H, brs), 6.94 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.03 (2H, brs), 8.38 (1H, d, $J = 5.5$ Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}_3\text{S}$ 305.1198, found 305.1197;

MS (EI) m/z : 305 [M^+], 209, 192, 164, 120, 97, 55, 41;

Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: C, 58.99; H, 6.27; N, 13.76; S, 10.50. Found: C,

58.81; H, 6.33; N, 13.60; S, 10.30.

[0283] (実施例113) 3-アミノ-4-(シクロヘキシルオキシ)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-7)

(113a) 2-クロロ-4-(シクロヘキシルオキシ)ニコチノニトリル

2-プロパノールの代わりにシクロヘキシルアルコールを用いて、実施例111(111b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

無色液体

IR (film) ν_{\max} 2941, 2862, 2233, 1578, 1465, 1305, 1016, 987, 824 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.42-1.96 (10H, m), 4.50-4.56 (1H, m), 6.84 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 6.4$ Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ONCl}$ 236.0717, found 236.0721;

MS (EI) m/z : 236 [M^+], 207, 195, 181, 155, 119, 83, 67, 55, 42;

Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O} \cdot 0.12\text{H}_2\text{O}$: C, 60.34; H, 5.59; N, 11.73; Cl, 14.84.

Found: C, 60.06; H, 5.85; N, 11.50; Cl, 15.24.

(113b) 3-アミノ-4-(シクロヘキシルオキシ)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

2-クロロ-4-メトキシニコチノニトリルの代わりに、実施例113(113a)で製造した2-クロロ-4-(シクロヘキシルオキシ)ニコチノニトリルを用い、実施例107(107b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を合成した。

白色粉末

Mp 206-208 $^{\circ}\text{C}$;

IR (KBr) ν_{\max} 3492, 3330, 3159, 2935, 1654, 1580, 1504, 1368, 1286, 1041, 1020, 992 cm^{-1} ;

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 1.28-1.77 (8H, m), 1.94-2.03 (2H, m), 4.70-4.76 (1H, m), 6.81 (2H, brs), 7.02 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 7.04 (2H, brs), 8.38 (1H, d, $J = 5.9$ Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}_3\text{S}$ 291.1041, found 291.1040;

MS (EI) m/z: 291 [M^+], 209, 192, 164, 137, 120, 55, 41;

Anal. Calcd for $C_{14}H_{17}N_3O_2S \cdot 0.36H_2O$: C, 56.45; H, 6.00; N, 14.11; S, 10.76.

Found: C, 56.75; H, 5.74; N, 14.07; S, 10.46.

[0284] (実施例114) 3-アミノ-4-(エチルチオ)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-10)

(114a) 2-クロロ-4-(エチルチオ)ニコチノニトリル

実施例111(111a)で製造した2, 4-ジクロロニコチノニトリル(173mg, 1.00mmol)のN, N-ジメチルアセトアミド(1mL)溶液に0°Cでナトリウムチオエトキシド(93mg, 1.1mmol)のN, N-ジメチルアセトアミド(1mL)溶液を加え、1時間室温で撹拌した。反応液に水(3mL)を加え、生成した粉末をろ取し、さらに、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3:1)を用いて精製し、標記目的化合物(44mg, 収率22%)を得た。

淡黄色粉末

Mp 97-98 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 2226, 1556, 1518, 1431, 1379, 1199, 819 cm^{-1} ;

1H NMR($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1.46 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.12 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.11 (1H, d, J = 5.9 Hz), 8.33 (1H, d, J = 5.9 Hz);

HRMS m/z calcd for $C_8H_7N_2^{35}S$ 198.0018, found 198.0011;

MS (EI) m/z: 198 [M^+], 183, 170, 165, 147, 134, 126, 108, 98, 76, 69, 64, 46.

(114b) 3-アミノ-4-(エチルチオ)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

2-クロロ-4-メトキシニコチノニトリルの代わりに、実施例114(114a)で製造した2-クロロ-4-(エチルチオ)ニコチノニトリルを用い、実施例107(107b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

淡黄色粉末

Mp 230-235 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3460, 3297, 2141, 1666, 1589, 1494, 1365, 625 cm^{-1} ;

1H NMR($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ 1.35 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.23 (2H, q, J = 7.4 Hz),

6.94 (2H, brs), 7.20 (2H, brs), 7.29 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 8.39 (1H, d, $J = 5.5$ Hz);

HRMS m/z calcd for $C_{10}H_{11}ON_3S_2$ 253.0344, found 253.0333;

MS (EI) m/z : 253 [M^+], 236, 221, 208, 203, 193, 176, 148, 135, 104, 76, 45.

[0285] (実施例115) 3-アミノ-4-(シクロヘキシルチオ)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-13)

実施例111(111a)で製造した2, 4-ジクロロニコチノニトリル(173mg, 1.00mmol)のN, N-ジメチルアセトアミド(1mL)溶液に、氷冷下、メルカプトシクロヘキサン(116mg, 1.00mmol)と8N水酸化ナトリウム水溶液(0.19mL)を加え、1時間攪拌した。反応混合物を水と塩化メチレンで分液し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4:1)で精製し、2-クロロ-4-(エチルチオ)ニコチノニトリルと2, 4-ジ(シクロヘキシルチオ)ニコチノニトリルとの混合物(187mg)を得た。得られた混合物(181mg)と2-メルカプトアセトアミド(66mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(1.4mL)に溶解し、8N水酸化ナトリウム水溶液(0.31mL)を加え、室温で一時間攪拌した。反応混合物に水を加え析出した固体を濾取し、さらに、エーテルとエタノールで洗浄し、23mg(収率7%)の標記化合物を得た。

黄色粉末

Mp 195-197 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3450, 3310, 3154, 2929, 1662, 1585, 1495, 1363, 829, 620 cm^{-1} ;

1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.39-2.04 (10H, m), 3.60-3.71 (1H, m), 7.06 (2H, brs), 7.19 (2H, brs), 7.38 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 8.41 (1H, d, $J = 5.5$ Hz);

HRMS m/z calcd for $C_{14}H_{17}ON_3S_2$ 307.0813, found 307.0819;

MS (EI) m/z : 307 [M^+], 289, 262, 225, 208, 180, 136, 104, 83, 55, 41.

[0286] (実施例116) 3-アミノ-4-(4-{4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]フェニル}ピペラジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-30)

(116a) tert-ブチル 4-{4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]フェニル}ピペラジン

-1-カルボキシラート

4-[4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジーン-1-イル]安息香酸(1.00g, 3.3 mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に1, 1'-カルボニルジイミダゾール(0.58 g, 3.6 mmol)を加え室温にて30分間攪拌したのち、50%ジメチルアミン水溶液(0.45mL)を加えた。反応液を室温で4時間攪拌し、飽和食塩水(100mL)と酢酸エチル(100mL)を加え分液した。有機層を飽和炭酸ナトリウム水溶液(30mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(100%酢酸エチル)により精製し、1.00g(収率92%)の標記化合物を得た。

Mp 126-128 °C;

IR (KBr) ν_{max} 1689, 1628, 1241, 1165, 835, 769 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.49 (9H, s), 3.06 (6H, brs), 3.20 (4H, t, J = 5.1 Hz), 3.58 (4H, t, J = 5.1 Hz), 6.89 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.6);

MS (FAB) m/z: 333 [M^+];

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 64.84; H, 8.16; N, 12.60. Found: C, 64.82; H, 8.41; N, 12.59.

(116b) N, N-ジメチル-4-ピペラジーン-1-イルベンズアミド

実施例116(116a)で製造したtert-ブチル 4-{4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]フェニル}ピペラジーン-1-カルボキシラート(1.00g, 3.0 mmol)をメタノール(5 mL)に溶解し、4N塩酸-1, 4-ジオキサン溶液(5mL)を加えた。反応液を室温で2時間攪拌したのち、減圧下濃縮した。得られた残留物に1N水酸化ナトリウム水溶液(10mL)を加え、水層を塩化メチレン(3x30mL)で抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、0.70g(収率100%)の標記化合物を得た。

Mp 108-112 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3312, 1611, 1388, 1243, 830, 766 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.75 (1H, br), 3.01-3.04 (4H, m), 3.05 (6H, s), 3.16-3.21 (4H, m), 6.87 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.6);

MS (EI) m/z: 233 [M^+], 191;

Anal. Calcd for $C_{14}H_{21}N_3O \cdot 0.1 H_2O$: C, 66.41; H, 8.23; N, 17.87. Found: C, 66.39; H, 8.30; N, 17.74.

(116c) 4-(4-[(1Z)-3-アミノ-2-シアノ-1-メチル-3-チオキソプロパ-1-エニル]ピペラジン-1-イル)-N, N-ジメチルベンズアミド

イソブチルアミンに代えて実施例116(116b)で製造したN, N-ジメチル-4-ヒペラジン-1-イルベンズアミドを用い、実施例5(5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率65%。

Mp 193-196 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3280, 3127, 2187, 1606, 1531, 992, 767 cm^{-1} ;

1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 2.82 (3H, s), 2.95 (6H, s), 3.38-3.41 (4H, m), 3.54-3.57 (4H, m), 6.93 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.32 (2H, d, J = 7.8), 8.40 (1H, br), 9.12 (1H, br);

MS (FAB) m/z: 358 [M+H] $^+$;

Anal. Calcd for $C_{18}H_{23}N_5SO \cdot 0.2 H_2O$: C, 59.88; H, 6.53; N, 19.40; S, 8.88. Found: C, 60.08; H, 6.47; N, 19.15; S, 8.72.

(116d) 4-[4-(3-シアノ-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)ヒペラジン-1-イル]-N, N-ジメチルベンズアミド

実施例116(116c)で製造した4-(4-[(1Z)-3-アミノ-2-シアノ-1-メチル-3-チオキソプロパ-1-エニル]ピペラジン-1-イル)-N, N-ジメチルベンズアミド(650mg, 1.82mmol)とN, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(238mg, 265 μ L, 2.00mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(10mL)に溶解し、室温で1時間、さらに60°Cで2時間加熱攪拌した。反応液に水(20mL)を加え室温で2時間放置した。析出した固体を濾取し、さらに水とエタノールで洗浄し、272mg(収率41%)の標記化合物を得た。

Mp 246-249 °C;

IR (KBr) ν_{max} 2208, 1606, 1495, 1239, 985, 765 cm^{-1} ;

1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 2.95 (6H, s), 3.40-3.43 (4H, m), 3.80-3.83 (4H, m), 6.53 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.92 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.6 Hz),

7.50 (1H, d, J = 7.4 Hz), 12.70 (1H, br);

MS (FAB) m/z: 368 [M+H]⁺;

Anal. Calcd for C₁₉H₂₁N₅OS•1.2 H₂O: C, 58.65; H, 6.06; N, 18.00; S, 8.24. Found: C, 58.80; H, 6.06; N, 18.08; S, 8.18.

(116e) 3-アミノ-4-(4-{4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]フェニル}ピペラジーン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例116(116d)で製造した4-[4-(3-シアノ-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)ピペラジーン-1-イル]-N, N-ジメチルベンズアミドを用いて、実施例5(5c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率82%。

Mp >270 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3447, 3327, 3180, 1652, 1625, 1606, 1577, 1238, 837, 767 cm⁻¹;

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 2.96 (6H, s), 2.80-3.90 (8H, m), 6.97 (2H, br), 7.04 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.10 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.16 (2H, br), 7.34 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.48 (1H, d, J = 5.1 Hz);

MS (FAB) m/z: 425 [M+H]⁺;

Anal. Calcd for C₂₁H₂₄N₆O₂S•0.4 H₂O: C, 58.42; H, 5.79; N, 19.47; S, 7.43. Found: C, 58.56; H, 5.73; N, 19.48; S, 7.35.

[0287] (実施例117) 3-アミノ-4-(4-{4-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]フェニル}ピペラジーン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-429)

(117a) tert-ブチル 4-{4-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]フェニル}ピペラジーン-1-カルボキシレート

窒素雰囲気下、2-(4-ブロモフェニル)-N, N-ジメチルアセタミド(J. Med. Chem., 33, (1990), 2899-2905.) (1.23g, 5.1mmol)、tert-ブチル 1-ピペラジンカルボキシレート(1.13g, 6.1)、ナトリウム tert-ブトキシド(0.69g, 7.1mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(=Pd₂(dba)₃) (23mg, 0.03mmol)および2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N, N-ジメチルアミノ)ピ

フェニル(39mg, 0.10mmol)を1,4-ジオキサン(10mL)とtert-ブタノール(5mL)の混合溶媒に混合し、加熱還流下で2時間攪拌した。反応混合液に水(100mL)と酢酸エチル(100mL)を加え、セライトを用いて不溶物を除去した。濾液を分液し、水層をさらに酢酸エチル(50mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(100%酢酸エチル)により精製し1.59g(収率91%)の標記化合物を得た。

Mp 110–112 °C;

IR (KBr) ν_{max} 1689, 1639, 1431, 1169, 1129, 914 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.48 (9H, s), 2.96 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.09–3.11 (4H, m), 3.56–3.58 (4H, m), 3.64 (2H, s), 6.88 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.2$);

MS (FAB) m/z : 347 [M^+];

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 65.58; H, 8.41; N, 12.09. Found: C, 65.58; H, 8.29; N, 11.89.

(117b) N, N-ジメチル-2-(4-ピペラジン-1-イルフェニル)アセタミド

実施例117(117a)で製造したtert-ブチル 4-{4-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]フェニル}ピペラジン-1-カルボキシレート(1.89g, 5.4mmol)のメタノール(15mL)溶液に4N塩酸-1,4-ジオキサン溶液(15mL)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮して得られた残留物に1N水酸化ナトリウム水溶液(20mL)を加え、塩化メチレンで抽出(3x50mL)した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、1.30g(収率97%)の標記化合物を得た。

Mp 90–92 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3269, 1637, 1517, 1241, 1128, 896 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.85 (1H, br), 2.94 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.01–3.03 (4H, m), 3.10–3.13 (4H, m), 3.62 (2H, s), 6.86 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.6$);

MS (EI) m/z : 247 [M^+], 205, 175;

Anal. Calcd for $C_{14}H_{21}N_3O \cdot 0.1 H_2O$: C, 67.49; H, 8.58; N, 16.87. Found: C, 67.64; H, 8.24; N, 16.51.

(117c) 2-(4-{4-[(1Z)-3-アミノ-2-シアノ-1-メチル-3-チオキソプロパー-1-エニル]ピペラジーン-1-イル}フェニル)-N, N-ジメチルアセタミド

イソブチルアミンに代えて実施例(117b)で製造したN, N-ジメチル-2-(4-ピペラジーン-1-イルフェニル)アセタミドを用い、実施例5(5a)に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物を得た。収率90%。

Mp 174-177 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3283, 3141, 2189, 1622, 1537, 1518, 1236, 991 cm^{-1} ;

1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 2.31 (3H, s), 2.81 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.23-3.26 (4H, m), 3.51-3.53 (4H, m), 3.56 (2H, s), 6.88 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.40 (1H, br), 9.11 (1H, br);

MS (FAB) m/z: 372 [M + H] $^+$;

Anal. Calcd for $C_{19}H_{25}N_5OS \cdot 0.2 H_2O$: C, 60.84; H, 6.83; N, 18.67; S, 8.55. Found: C, 61.10; H, 6.65; N, 18.55; S, 8.46.

(117d) 2-{4-[4-(3-シアノ-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)ピペラジーン-1-イル]フェニル}-N, N-ジメチルアセタミド

実施例117(117c)で製造した(2-(4-{4-[(1Z)-3-アミノ-2-シアノ-1-メチル-3-チオキソプロパー-1-エニル]ピペラジーン-1-イル}フェニル)-N, N-ジメチルアセタミドを用いて実施例116(116d)に記載された方法と同様に反応を行なった。反応終了後、反応液を水(100mL)と酢酸エチル(100mL)で分液した。水層に析出した固体を濾取し、水とエタノールで洗浄し、0.274g(収率19%)の標記化合物を得た。

Mp 248-253 °C;

1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 2.81 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.26-3.28 (4H, m), 3.57 (2H, s), 3.79-3.81 (4H, m), 6.56 (1H, d, J = 6.7 Hz), 6.90 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.53 (1H, d, J = 6.7 Hz), 12.76 (1H, br).

(117e) 3-アミノ-4-(4-{4-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]フェニル

ル}ピペラジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例117(117d)で製造した2-{4-[4-(3-シアノ-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]フェニル}-N, N-ジメチルアセタミドを用いて、実施例5(5c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率94%。

Mp >280 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3437, 3318, 1629, 1571, 1382, 1244, 978, 962 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 2.82 (3H, s), 2.98 (3H, s), 2.80-3.80 (8H, m), 3.58 (2H, s), 6.95-6.97 (4H, m), 7.09-7.11 (4H, m), 7.13 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.47 (1H, d, J = 5.1 Hz);

MS (FAB) m/z: 439 $[\text{M} + \text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2\text{S} \cdot 0.4 \text{H}_2\text{O}$: C, 59.28; H, 6.06; N, 18.85; S, 7.19. Found: C, 59.43; H, 6.02; N, 18.98; S, 7.05.

[0288] (実施例118) 3-アミノ-4-(4-{3-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]フェニル}ピペラジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-430)

(118a) tert-ブチル 4-{3-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]フェニル}ピペラジン-1-カルボキシレート

2-(3-ブロモフェニル)-N, N-ジメチルアセタミド(Arch. Pharm. (Weinheim) 321, 315-320(1988))を用いて、実施例117(117a)に記載された方法に従い反応を行ない、標記化合物を粘張油状物として得た。収率92%。

IR (neat) ν_{\max} 1685, 1635, 1241, 1171, 1124, 998, 772 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.48 (9H, s), 2.96 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.12-3.14 (4H, m), 3.55-3.57 (4H, m), 3.68 (2H, s), 6.76 (1H, brd, J = 8.0 Hz), 6.81 (1H, dd, J = 2.0, 8.0 Hz), 6.86 (1H, brs), 7.21 (1H, t, J = 8.0 Hz);

MS (FAB) m/z: 347 $[\text{M}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.2 \text{H}_2\text{O}$: C, 65.01; H, 8.44; N, 11.97. Found: C, 65.14;

H, 8.08; N, 11.89.

(118b) N, N-ジメチル-2-(3-ピペラジン-1-イルフェニル)アセタミド

(118a)で製造したtert-ブチル 4-{3-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキシエチル]フェニル}ピペラジン-1-カルボキシレート用いて、実施例117(117b)に記載の方法に従い、油状の標記化合物を合成した。収率99%。

IR (neat) ν_{max} 3456, 3316, 1640, 1244, 995, 772 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 2.08 (1H, br), 2.96 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.02-3.05 (4H, m), 3.15-3.17 (4H, m), 3.68 (2H, s), 6.74 (1H, brd, $J = 7.4$ Hz), 6.81 (1H, dd, $J = 2.3, 8.2$ Hz), 6.85 (1H, brs), 7.20 (1H, dd, $J = 7.4, 8.2$ Hz);

MS (EI) m/z : 247 [M^+], 205.

(118c) 2-{3-[4-(3-シアノ-2-チオキノ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]フェニル}-N, N-ジメチルアセタミド

実施例118(118b)で製造したN, N-ジメチル-2-(3-ピペラジン-1-イルフェニル)アセタミド(2.68g, 10.8mmol)と(2Z)-2-シアノ-3-エトキシブター-2-エンチオアミド(J. Org. Chem., (1962), 27, 2433-2439)(1.54g, 9.0mmol)をエタノール(30mL)に混合し、室温にて15時間攪拌した。溶媒を減圧下留去して得られた残留物をN, N-ジメチルホルムアミド(30mL)に溶解し、N, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(1.29g, 1.44mL, 10.8mmol)を加えた。室温で反応混合物を1時間攪拌後、さらに80℃にて2時間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物を飽和食塩水(100mL)と酢酸エチル(100mL)で分液し、水層を塩化メチレン(3x50mL)で抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール=20:1)により精製し0.329g(収率10%)の標記化合物を得た。

Mp 250-254 °C;

IR (KBr) ν_{max} 2206, 1602, 1496, 1238, 985, 772 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 2.81 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.27-3.29 (4H, m), 3.61 (2H, s), 3.78-3.81 (4H, m), 6.53 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.65 (1H, brd, $J = 7.4$ Hz), 6.78-6.80 (2H, m), 7.14 (1H, dd, $J = 7.4, 9.0$ Hz), 7.49-7.52 (1H, m), 12.72

(1H, br);

MS (FAB) m/z: 382 [M + H]⁺;

Anal. Calcd for C₂₀H₂₃N₅OS•0.4 H₂O: C, 61.80; H, 6.17; N, 18.02; S, 8.25. Found: C, 61.77; H, 6.07; N, 18.04; S, 8.18.

(118d) 3-アミノ-4-(4-{3-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキシエチル]フェニル}ピペラジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例118(118c)で製造した2-{3-[4-(3-シアノ-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]フェニル}-N, N-ジメチルアセタミドを用いて、実施例5(5c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収率78%。

Mp 273-275 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3439, 3316, 1632, 1579, 1370, 1240, 976, 771 cm⁻¹;

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 2.83 (3H, s), 3.00 (3H, s), 2.80-3.80 (8H, m), 3.64 (2H, s), 6.59 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.87-6.90 (2H, m), 6.97 (2H, brs), 7.10 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.15 (2H, brs), 7.18 (1H, dd, J = 7.4, 8.6 Hz), 8.48 (1H, d, J = 5.5 Hz);

MS (FAB) m/z: 439 [M + H]⁺;

Anal. Calcd for C₂₂H₂₆N₆O₂S•0.1 H₂O: C, 60.01; H, 6.00; N, 19.08; S, 7.28. Found: C, 59.97; H, 5.97; N, 19.09; S, 7.07.

[0289] (実施例119) 3-アミノ-4-{4-[4-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-1007)

実施例94で製造した4-[4-(4-アセチルフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-3-アミノチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(103mg, 0.25mmol)のメタノール(6mL)懸濁液に水素化ホウ素ナトリウム(95mg, 2.5mmol)を加え2日間加熱還流した。反応液に水(30mL)を加え、析出した固体をろ取し、標記目的化合物(95mg, 収率92%)を得た。

黄色粉末

Mp 244–248 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3450, 3337, 1646, 1609, 1518, 1368, 1187, 823 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 1.29 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.12–2.14 (2H, m), 3.20 (2H, brs), 3.29 (2H, brs), 3.54 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.76 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 4.60 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 4.83 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 6.72 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.97 (2H, brs), 7.08 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.08 (2H, brs), 7.15 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.40 (1H, d, $J = 5.4$ Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_5\text{S}$ 412.1807, found 412.1815;

MS (FAB) m/z : 411 [M^+], 394, 273, 242, 183, 166, 120, 65, 51, 39, 31;

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} \cdot 0.34\text{H}_2\text{O}$: C, 60.39; H, 6.20; N, 16.77; S, 7.68. Found: C, 60.32; H, 6.06; N, 16.72; S, 7.61.

[0290] 実施例120) 3-アミノ-4-{4-[4-(N-ヒドロキシエタンイミドイル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-1037)

実施例94で製造した4-[4-(4-アセチルフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-3-アミノチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(56mg, 0.14mmol)のメタノール(3mL)懸濁液にヒドロキシルアミン塩酸塩(97mg, 1.4mmol)及び酢酸ナトリウム(115mg, 1.4mmol)を加え2日間加熱還流した。反応液に水(10mL)を加え、析出した固体をろ取し、標記目的化合物(33mg, 収率56%)を得た。

淡黄色粉末

Mp 238–241 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3431, 3317, 3169, 1643, 1601, 1521, 1370, 1200, 908, 826, 561, 482 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 2.09 (3H, s), 2.13–2.16 (2H, m), 3.19 (2H, brs), 3.29–3.32 (2H, m), 3.59 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.80 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 6.78 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.99 (2H, brs), 7.09 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.09 (2H, brs), 7.49 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.41 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 10.71 (1H, s);

HRMS m/z calcd for $C_{21}H_{25}O_2N_2S$ 425.1760, found 425.1761;

MS (FAB) m/z : 425 [M^+], 407, 273, 246, 228, 182, 65;

Anal. Calcd for $C_{21}H_{24}O_2N_2S \cdot 0.5H_2O$: C, 58.18; H, 5.81; N, 19.39; S, 7.40. Found: C, 58.39; H, 5.80; N, 19.26; S, 7.27.

[0291] (実施例121) 3-アミノ-4-[4-(4-プロピオニルフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキシアミド (例示化合物番号3-100)

(121a) tert-ブチル 4-(4-プロピオニルフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラート

4-フルオロニトロベンゼンに代えて、4-フルオロプロピオフェノンを用いて、実施例59 (59a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物 (収率45%)を得た。

黄色油状物

IR (film) ν_{max} 2975, 2936, 1693, 1669, 1599, 1523, 1416, 1365 cm^{-1} ;

1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.20 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.35 (4.5H, s), 1.42 (4.5H, s), 1.92-2.02 (2H, m), 2.89 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 3.18-3.24 (1H, m), 3.29-3.34 (1H, m), 3.54-3.66 (6H, m), 6.66 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.85 (2H, d, $J = 9.0$ Hz);

MS (FAB) m/z : 332 M^+ , 277, 259, 231.

(121b) 1-[4-(1, 4-ジアゼパン-1-イル)フェニル]プロパン-1-オン

実施例121 (121a)で製造したtert-ブチル 4-(4-プロピオニルフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラートを用いて、実施例57 (57b)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物 (収率95%)を得た。

淡褐色プリズム晶

Mp 97-98 $^{\circ}C$;

IR (KBr) ν_{max} 3343, 2935, 2821, 1652, 1597, 1524, 1407 cm^{-1} ;

1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.20 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.87-1.95 (2H, m), 2.80-2.85 (2H, m), 2.89 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 3.01-3.07 (2H, m), 3.58-3.67 (4H, m),

6.65 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.85 (2H, d, $J = 9.0$ Hz);

MS (EI) m/z : 232 M^+ , 203, 190, 176.

(121c) 4-[4-(4-プロピオニルフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

実施例121(121b)で製造した1-[4-(1, 4-ジアゼパン-1-イル)フェニル]プロパン-1-オン(984mg, 4.24mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(8.47mL)溶液に、(2Z)-2-シアノ-3-エトキシブテ-2-エンチオアミド(J. Org. Chem., (1962), 27, 2433-2439)(721mg, 4.24mmol)を加え、15分室温撹拌した。次いでN, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(619 μ L, 4.66mmol)を加え1時間撹拌したのち、80 $^{\circ}$ Cで30分加熱撹拌した。反応液を室温まで放冷したのち、酢酸エチル(8.5mL)と水(21mL)を加え30分撹拌した。析出した結晶を濾取、酢酸エチルと水で順次洗浄後、乾燥し、508mgの表記目的化合物(収率33%)を得た。

淡褐色粉末

Mp 157-158 $^{\circ}$ C;

IR (KBr) ν_{\max} 3443, 3353, 3277, 3176, 2926, 2182, 1617, 1525, 1346 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 1.04 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.90-1.99 (2H, m), 2.87 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.63 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.73-3.78 (2H, m), 3.83-3.88 (2H, m), 3.95-4.00 (2H, m), 6.44 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.84 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.78 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 12.53 (1H, br.s);

MS (FAB) m/z : 367 $[M+H]^+$, 273, 246, 228;

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{OS} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$: C, 64.28; H, 6.15; N, 14.99; S, 8.58. Found: C, 64.15; H, 6.23; N, 15.26; S, 8.50.

(121d) 3-アミノ-4-[4-(4-プロピオニルフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキシアミド

実施例121(121c)で製造した4-[4-(4-プロピオニルフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用い、実施例5(5c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。収

率65%。

淡黄色粉末

Mp 231–233 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3440, 3326, 3186, 2934, 1648, 1597, 1368 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.06 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.11–2.21 (2H, m), 2.89 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 3.13–3.24 (2H, m), 3.25–3.34 (2H, m), 3.64 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 3.82–3.90 (2H, m), 6.82 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.97 (2H, br.s), 7.06 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.09 (2H, br.s), 7.79 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.38 (1H, d, $J = 5.1$ Hz);

MS (FAB) m/z : 424 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 423, 407;

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5 \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$: C, 61.35; H, 6.04; N, 16.26; S, 7.44. Found: C, 61.43; H, 6.23; N, 16.10; S, 7.34.

[0292] (実施例122) 3-アミノ-4-(4-{4-[(2-メチル-1, 3-ジオキソラン-2-イル)メチル]フェニル}-1, 4-ジアゼパネン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジネン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-1082)

(122a) 2-(4-プロモベンジル)-2-メチル-1, 3-ジオキソラン

1-(4-プロモフェニル)アセトン(4. 26g, 20. 0mmol)のトルエン(100mL)溶液にエチレングリコール(1. 67mL, 30. 0mmol)、p-トルエンスルホン酸一水和物(380mg, 2. 0mmol)を加え、120°Cで9時間攪拌した。反応液に過剰量のトリエチルアミンを加えたのち、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=10:1)を用いて精製し、標記目的化合物(4. 80g, 93%)を得た。

淡黄色液体

IR (film) ν_{max} 2983, 2882, 1489, 1376, 1128, 1047, 832 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.30 (3H, s), 2.87 (2H, s), 3.67–3.73 (2H, m), 3.84–3.92 (2H, m), 7.13 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.38 (2H, d, $J = 8.6$ Hz);

MS (EI) m/z : 256 $[\text{M}]^+$, 243, 241, 171, 169, 87, 43.

(122b) ベンジル 4-{4-[(2-メチル-1, 3-ジオキソラン-2-イル)メチル]フェニル}-1, 4-ジアゼパネン-1-カルボキシラート

実施例122(122a)で製造した2-(4-ブロモベンジル)-2-メチル-1,3-ジオキソランを用い、実施例117(117a)に記載された方法に従ってベンジル 1-ホモピペラジンカルボキシラートと反応を行ない、標記化合物を得た。

黄色液体

IR (film) ν_{max} 2942, 1700, 1614, 1520, 1421, 1222, 1118, 1046, 927 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.29 (3H, s), 1.91-2.07 (2H, m), 2.81 (2H, s), 3.30 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.37 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.49-3.68 (6H, m), 3.76-3.83 (2H, m), 3.88-3.93 (2H, m), 5.09 (1H, s), 5.33 (1H, s), 6.62 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.26-7.39 (5H, m);

MS (FAB) m/z : 411 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 323, 275, 87.

(122c) 1-{4-[(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)メチル]フェニル}-1,4-ジアゼパン

実施例122(122b)で製造したベンジル 4-{4-[(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)メチル]フェニル}-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシラートを用いて、エタノール中でパラジウム-炭素触媒存在下に水素化分解反応を行ない標記化合物を得た。

淡黄色液体

IR (film) ν_{max} 3319, 2935, 1614, 1520, 1375, 1191, 1045, 813 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.30 (3H, s), 1.82-1.93 (2H, m), 2.80 (2H, s), 2.82 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.02 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.53 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.56 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.76-3.82 (2H, m), 3.87-3.93 (2H, m), 6.63 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.6$ Hz);

MS (EI) m/z : 276 $[\text{M}^+]$, 190, 189, 87.

(122d) 4-(4-{4-[(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)メチル]フェニル}-1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-チオキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

実施例122(122c)で製造した1-{4-[(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)メチル]フェニル}-1,4-ジアゼパンを用いて、実施例121(121c)に記載された

方法に従って反応を行ない、標記化合物を合成した。

褐色粉末

Mp 204–206 °C;

IR (KBr) ν_{max} 2949, 2206, 1625, 1518, 1353, 1247, 1139, 1043, 930, 781 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 1.15 (3H, s), 1.90–1.97 (2H, m), 2.67 (2H, s), 3.51 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.57–3.64 (2H, m), 3.68–3.80 (6H, m), 3.94 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 6.41 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.67 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.01 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 12.50 (1H, brs);

MS (FAB) m/z : 411 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 367, 338, 273, 246;

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$: C, 63.67; H, 6.44; N, 13.50. Found: C, 63.90; H, 6.18; N, 13.45.

(122e) 3-アミノ-4-(4-{4-[(2-メチル-1, 3-ジオキソラン-2-イル)メチル]フェニル}-1, 4-ジアゼパン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例122(122d)で製造した4-(4-{4-[(2-メチル-1, 3-ジオキソラン-2-イル)メチル]フェニル}-1, 4-ジアゼパン-1-イル)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用いて、実施例5(5c)に記載された方法に従い反応を行ない、標記化合物を合成した。

淡黄色粉末

Mp 227–229 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3446, 3333, 3143, 2923, 1643, 1575, 1515, 1372, 1212, 1044, 825 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.16 (3H, s), 2.06–2.19 (2H, m), 2.70 (2H, s), 3.13–3.22 (2H, m), 3.23–3.32 (2H, m), 3.51 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.69–3.86 (6H, m), 6.66 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.98 (2H, brs), 7.02 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.07 (2H, brs), 8.37 (1H, d, $J = 5.5$ Hz);

MS (FAB) m/z : 468 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 273, 246, 165, 93, 63;

Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0.20\text{H}_2\text{O}$: C, 61.18; H, 6.29; N, 14.86. Found: C,

61.19; H, 6.25; N, 14.81.

[0293] (実施例123) 3-アミノ-4-[4-[4-(2-オキソプロピル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-1019)

実施例122で製造した3-アミノ-4-(4-[4-[(2-メチル-1, 3-ジオキソラン-2-イル)メチル]フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(200mg, 428 μ mol)のメタノール(2.0mL)溶液に1N塩酸(2.0mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に過剰量のトリエチルアミンを加え、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣に塩化メチレン/2-プロパノール(4:1)(100mL)を加え、水(50mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた粉末をエタノールで洗浄し、標記目的化合物(160mg, 88%)を得た。
淡黄色粉末

Mp 225-230 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3440, 3325, 3150, 2946, 1648, 1576, 1517, 1370, 1232, 939, 819 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 2.08 (3H, s), 2.09-2.18 (2H, m), 3.17-3.23 (2H, m), 3.25-3.33 (2H, m), 3.53 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.57 (2H, s), 3.75 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 6.73 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.00 (2H, brs), 7.01 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.09 (2H, brs), 8.40 (1H, d, $J = 5.4$ Hz);

MS (FAB) m/z : 424 [$M+H^+$], 407, 380, 273, 258, 220, 165, 63;

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5 \cdot 0.32\text{H}_2\text{O}$: C, 61.55; H, 6.02; N, 16.31. Found: C, 61.94; H, 6.12; N, 15.88.

[0294] (実施例124) 3-アミノ-4-[4-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-1003)

(124a) ベンジル 4-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラート

実施例117(117a)に記載された方法に従い、ベンジル 1-ホモピペラジンカルボキシラートと4-ブロモフェネチルアルコールを用いて反応をおこない、標記化合物を得た。

黄色液体

IR (film) ν_{\max} 3444, 2939, 1696, 1519, 1423, 1230, 1040 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.91–2.05 (2H, m), 2.76 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.31 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.38 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.49–3.68 (6H, m), 3.77–3.85 (2H, m), 5.09 (1H, s), 5.13 (1H, s), 6.62–6.68 (m, 2H), 7.05–7.10 (2H, m), 7.27–7.38 (5H, m);

MS (EI) m/z : 354 [M^+], 323, 263, 233, 202, 190, 176, 91.

(124b) 2-[4-(1, 4-ジアゼパネー1-イル)フェニル]エタノール

実施例124(124a)で製造したベンジル 4-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-1, 4-ジアゼパネー1-カルボキシラートを用いて、エタノール中でパラジウム-炭素触媒存在下に水素化分解反応を行ない標記化合物を得た。

黄色液体

IR (film) ν_{\max} 3399, 2934, 1615, 1520, 1414, 1190, 1048, 808 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.83–1.94 (2H, m), 2.76 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.83 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.02 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.53 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.56 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.80 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.66 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.07 (2H, d, $J = 9.0$ Hz);

MS (EI) m/z : 220 [M^+], 56.

(124c) 4-{4-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-1, 4-ジアゼパネー1-イル}-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

実施例124(124b)で製造した2-[4-(1, 4-ジアゼパネー1-イル)フェニル]エタノールを用いて、実施例121(121c)に記載された方法に従って反応を行ない、標記化合物を合成した。

褐色粉末

Mp 180–185 $^{\circ}\text{C}$;

IR (KBr) ν_{max} 2939, 2206, 1625, 1517, 1354, 1250, 1042, 928, 805 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.88–1.97 (2H, m), 2.57 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.44–3.55 (4H, m), 3.66–3.74 (4H, m), 3.90–3.97 (2H, m), 4.53 (1H, brs), 6.41 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.67 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.98 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 12.50 (1H, brs);

MS (FAB) m/z : 355 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 273, 257, 242, 176, 165, 120, 63;

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$: C, 63.57; H, 6.32; N, 15.61. Found: C, 63.36; H, 6.00; N, 15.61.

(124d) 3-アミノ-4-{4-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-1, 4-ジアゼパネン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例124(124c)で製造した4-{4-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-1, 4-ジアゼパネン-1-イル}-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用いて、実施例5(5c)に記載された方法に従い反応を行ない、標記化合物を合成した。

白色粉末

Mp 257–262 $^{\circ}\text{C}$;

IR (KBr) ν_{max} 3445, 3324, 3151, 2939, 1655, 1576, 1516, 1370, 1232, 1045, 938, 807 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 2.07–2.16 (2H, m), 2.59 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.13–3.23 (2H, m), 3.24–3.30 (2H, m), 3.47–3.56 (4H, m), 3.67–3.77 (2H, m), 4.54 (1H, t, $J = 5.1$ Hz), 6.67 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.95 (2H, brs), 6.99 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.07 (2H, brs), 8.37 (1H, d, $J = 5.5$ Hz);

MS (FAB) m/z : 412 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 242, 165, 120, 63;

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5 \cdot 0.30\text{H}_2\text{O}$: C, 60.50; H, 6.19; N, 16.80. Found: C, 60.43; H, 6.08; N, 16.79.

[0295] (実施例125) 3-アミノ-4-{4-[4-(2-メトキシエチル)フェニル]-1, 4-ジアゼパネン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-876)

(125a) 1-ブロモ-4-(2-メトキシエチル)ベンゼン

4-ブロモフェネチルアルコール (2.01g, 10.0mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (20mL) 溶液を0℃に冷却し、水素化ナトリウム (55%油性, 436mg, 10.0mmol) を加え、0℃で10分間攪拌した。反応混合物にヨウ化メチル (0.75mL, 12.0mmol) を加え、さらに室温で3時間攪拌した。反応液に水 (50mL) を加え、酢酸エチル (50mL) で3回抽出した。有機層を合わせて、水 (50mL) および飽和食塩水 (50mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、標記目的化合物 (2.15g, 収率100%) を得た。

黄色液体

IR (film) ν_{max} 2925, 1489, 1382, 1191, 1117, 1011, 804 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.83 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.34 (3H, s), 3.58 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.41 (2H, d, $J = 8.2$ Hz);

MS (EI) m/z : 214 [M^+], 171, 169, 135, 104, 90, 45.

(125b) ベンジル 4-[4-(2-メトキシエチル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラート

実施例125(125a)で製造した1-ブロモ-4-(2-メトキシエチル)ベンゼンを用いて、実施例117(117a)に記載された方法に従い、ベンジル 1-ホモピペラジンカルボキシラートと反応をおこない、標記化合物を得た。

黄色液体

IR (film) ν_{max} 2932, 1699, 1615, 1520, 1421, 1228, 928 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.88-2.05 (2H, m), 2.78 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.25-3.41 (5H, m), 3.47-3.67 (8H, m), 5.08 (1H, s), 5.13 (1H, s), 6.59-6.67 (2H, m), 7.03-7.10 (2H, m), 7.27-7.38 (5H, m);

MS (EI) m/z : 368 [M^+], 324, 323, 277, 233, 216, 190, 178, 160, 146, 118, 107, 91, 70, 44.

(125c) 1-[4-(2-メトキシエチル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン

[0296] 実施例125(125b)で製造したベンジル 4-[4-(2-メトキシエチル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラートを用いて、エタノール中でパラジウム-炭

素触媒存在下に水素化分解反応を行ない標記化合物を得た。

黄色液体

IR (film) ν_{max} 3327, 2930, 1615, 1520, 1393, 1191, 1113, 807 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.83–1.92 (2H, m), 2.77 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.82 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.01 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.35 (3H, s), 3.49–3.57 (6H, m), 6.62 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 8.6$ Hz);

MS (FAB) m/z : 234 [M^+], 204, 189, 178, 164, 146, 132, 118, 105, 91, 70.

(125d) 4-{4-[4-(2-メトキシエチル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

実施例125(125c)で製造した1-[4-(2-メトキシエチル)フェニル]-1, 4-ジアゼパンを用いて、実施例121(121c)に記載された方法に従って反応を行ない、標記化合物を合成した。

褐色粉末

Mp 182–185 $^{\circ}\text{C}$;

IR (KBr) ν_{max} 2930, 2204, 1625, 1518, 1353, 1241, 1109, 929, 805 cm^{-1} ;

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 1.89–1.98 (2H, m), 2.65 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.22 (3H, s), 3.44 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.50 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.68–3.75 (4H, m), 3.92–3.97 (2H, m), 6.42 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.70 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.01 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 12.50 (1H, brs);

MS (FAB) m/z : 369 [$\text{M}+\text{H}^+$], 336, 323, 273, 246, 165;

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{OS}\cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$: C, 64.40; H, 6.62; N, 15.02. Found: C, 64.43; H, 6.52; N, 14.80.

(125e) 3-アミノ-4-{4-[4-(2-メトキシエチル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例125(125d)で製造した4-{4-[4-(2-メトキシエチル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用いて、実施例5(5c)に記載された方法に従い反応を行ない、標記化合物を合成した。

淡黄色粉末

Mp 230–235 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3443, 3169, 2935, 1655, 1573, 1518, 1452, 1369, 1231, 1102, 938, 807 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.09–2.17 (2H, m), 2.68 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.15–3.23 (2H, m), 3.24 (3H, s), 3.26–3.31 (2H, m), 3.46 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.52 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.71–3.78 (2H, m), 6.69 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.98 (2H, brs), 7.03 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.08 (2H, brs), 8.40 (1H, d, $J = 5.4$ Hz);

MS (FAB) m/z : 426 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 409, 380, 273, 230;

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_5\cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$: C, 61.44; H, 6.45; N, 16.28. Found: C, 61.26; H, 6.40; N, 16.09.

[0297] (実施例126) 3-アミノ-4-{4-[3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-1,4-ジ
アゼパン-1-イル}チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3
-1004)

(126a) 1-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-3-ブロモベンゼン

3-ブロモフェネチルアルコール(2.04g, 10.0mmol)のN,N-ジメチルホルム
アミド(20mL)溶液を0°Cに冷却し、水素化ナトリウム(55%油性, 436mg, 10.0m
mol)を加え、0°Cで15分間攪拌した。続いて、反応混合物に臭化ベンジル(1.40m
L, 12.0mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水(50mL)を加え、酢酸
エチル(50mL)で3回抽出した。有機層を合わせて、水(50mL)および飽和塩化ナ
トリウム水溶液(50mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、得
られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/トルエン=3:1)を用い
て精製し、標記目的化合物(2.60g、89%)を得た。

無色液体

IR (film) ν_{max} 2858, 1568, 1475, 1361, 1203, 1103, 695 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.88 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.66 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.50 (2H, s), 7.11–7.15 (2H, m), 7.23–7.38 (7H, m);

MS (EI) m/z : 292, 290 [M^+], 262, 260, 184, 169, 91.

(126b) ベンジル 4- $\{3-[2-(\text{ベンジルオキシ})\text{エチル}]\text{フェニル}\}-1,4\text{-ジアゼパン}-1\text{-カルボキシラート}$

実施例126(126a)で製造した1- $[2-(\text{ベンジルオキシ})\text{エチル}]-3\text{-プロモベンゼン}$ を用いて、実施例117(117a)に記載された方法に従い、ベンジル 1-ホモピペラジンカルボキシラートと反応をおこない、標記化合物を得た。

褐色液体

IR (film) ν_{max} 2942, 1699, 1602, 1497, 1421, 1236, 1118, 928, 697 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz}) \delta$ 1.88-2.04 (2H, m), 2.81-2.91 (2H, m), 3.29 (1H, t, $J = 6.3 \text{ Hz}$), 3.37 (1H, t, $J = 6.3 \text{ Hz}$), 3.48-3.72 (8H, m), 4.52 (2H, brs), 5.09 (1H, s), 5.14 (1H, s), 6.50-6.59 (3H, m), 7.13 (1H, m), 7.22-7.40 (10H, m);

MS (FAB) m/z : 444 [M^+], 386, 354, 266, 246, 165.

(126c) 2- $\{3-(1,4\text{-ジアゼパン}-1\text{-イル})\text{フェニル}\}\text{エタノール}$

実施例126(126b)で製造したベンジル 4- $\{3-[2-(\text{ベンジルオキシ})\text{エチル}]\text{フェニル}\}-1,4\text{-ジアゼパン}-1\text{-カルボキシラート}$ (2.30g, 5.20mmol)の塩化メチレン(26mL)溶液にヨウ化トリメチルシラン(4.8mL, 33.7mmol)を加え、室温で23時間攪拌した。反応液に水(50mL)を加え分液し、得られた水層に炭酸カリウムを加え液性を塩基性とした。水層を塩化メチレン/2-プロパノール(4:1)(50mL)で3回抽出し、抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、標記目的化合物(1.05g, 収率92%)を得た。

褐色液体

IR (film) ν_{max} 3310, 2935, 1601, 1497, 1363, 1176, 1047, 771, 696 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz}) \delta$ 1.84-1.94 (2H, m), 2.76-2.89 (4H, m), 3.03 (2H, t, $J = 5.5 \text{ Hz}$), 3.51-3.60 (4H, m), 3.85 (2H, t, $J = 5.9 \text{ Hz}$), 6.50-6.61 (3H, m), 7.16 (1H, t, $J = 8.2 \text{ Hz}$);

MS (EI) m/z : 220 [M^+], 190, 178, 164, 152, 150, 133, 118, 91, 77, 43.

(126d) 4- $\{4-[3-(2\text{-ヒドロキシエチル})\text{フェニル}]-1,4\text{-ジアゼパン}-1\text{-イル}\}-2\text{-チオキソ}-1,2\text{-ジヒドロピリジン}-3\text{-カルボニトリル}$

実施例126(126c)で製造した2-[3-(1,4-ジアゼパン-1-イル)フェニル]エタノールを用いて、実施例121(121c)に記載された方法に従って反応を行ない、標記化合物を合成した。

褐色粉末

Mp 147-155 °C;

IR (KBr) ν_{max} 2946, 2205, 1625, 1524, 1354, 1250, 1177, 1040, 774 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 1.87-2.00 (2H, m), 2.64 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.48-3.61 (4H, m), 3.67-3.78 (4H, m), 3.91-4.00 (2H, m), 4.57 (1H, brs), 6.40-6.51 (2H, m), 6.56-6.66 (2H, m), 7.05 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 12.54 (1H, brs);

MS (FAB) m/z : 355 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 273, 242, 226, 180.

(126e) 3-アミノ-4-[4-[3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-1,4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例126(126d)で製造した4-[4-[3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-1,4-ジアゼパン-1-イル]-2-チオキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用いて、実施例5(5c)に記載された方法に従い反応を行ない、標記化合物を合成した。

淡黄色粉末

Mp 120-123 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3436, 3325, 3185, 2939, 1649, 1598, 1499, 1450, 1370, 1234, 1047, 941, 771 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 2.10-2.18 (2H, m), 2.65 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.16-3.24 (2H, m), 3.25-3.32 (2H, m), 3.50-3.61 (4H, m), 3.73-3.79 (2H, m), 4.57 (1H, brt), 6.47 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.57-6.63 (2H, m), 6.98 (2H, brs), 7.03-7.12 (4H, m), 8.40 (1H, d, $J = 5.4$ Hz);

MS (FAB) m/z : 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 395, 353, 273, 242, 165;

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5 \cdot 0.67\text{H}_2\text{O}$: C, 59.55; H, 6.27; N, 16.54. Found: C, 59.42; H, 6.21; N, 16.66.

[0298] (実施例127) 3-アミノ-4-{4-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-1005)

(127a) 3-(4-ブロモフェニル)プロパン-1-オール

窒素雰囲気下、3-(4-ブロモフェニル)プロパン酸(5.02g, 21.9mmol)及びトリエチルアミン(3.4mL, 24.1mmol)のテトラヒドロフラン(80mL)溶液に0℃にてクロロ炭酸メチル(1.9mL, 24.1mmol)を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液より不溶物を濾過により除去し、濾液に水素化ホウ素ナトリウム(1.24g, 32.9mmol)の水溶液(40mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(200mL)を加え、飽和食塩水(200mL)にて2回有機層を洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、標記目的化合物(4.36g, 収率93%)を得た。

無色液体

IR (film) ν_{\max} 3353, 2942, 1711, 1489, 1072, 1012, 833, 796 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.83-1.90 (2H, m), 2.67 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.66 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 7.06 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.39 (2H, d, $J = 8.2$ Hz);

MS (EI) m/z : 214 [M^+], 196, 169, 117, 104, 91, 90, 77, 51, 50, 39.

(127b) 1-[3-(ベンジルオキシ)プロピル]-4-ブロモベンゼン

窒素雰囲気下、実施例127(127a)で製造した3-(4-ブロモフェニル)プロパン-1-オール(4.22g, 19.6mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)溶液に0℃にて水素化ナトリウム(55%油性, 1.03g, 23.5mmol)を加え、10分間攪拌した。反応液に臭化ベンジル(2.3mL, 23.5mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を0℃に冷却し、水(10mL)及びエーテル(50mL)を加え分液した。有機層を水(50mL)にて2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5:1)を用いて精製し、標記目的化合物(4.78g, 収率80%)を得た。

無色液体

IR (film) ν_{\max} 2941, 2858, 2384, 1488, 1455, 1364, 1102, 1073, 1012, 736, 698 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.87–1.94 (2H, m), 2.67 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.47 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 4.50 (2H, s), 7.04 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.29–7.39 (7H, m);

MS (EI) m/z : 304 [M^+], 225, 213, 183, 169, 117, 104, 91, 65.

(127c) ベンジル 4-[4-[3-(ベンジルオキシ)プロピル]フェニル]-1, 4-ジアゼパシン-1-カルボキシラート

実施例127(127b)で製造した1-[3-(ベンジルオキシ)プロピル]-4-プロモベンゼンを用いて、実施例117(117a)に記載された方法に従い、ベンジル 1-ホモピペラジンカルボキシラートと反応をおこない、標記化合物を得た。

淡黄色液体

IR (film) ν_{max} 2940, 1700, 1616, 1519, 1422, 1228, 1118, 928, 737, 698 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.85–2.02 (4H, m), 2.60 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.30 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.37 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.48 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.50–3.57 (4H, m), 3.61–3.66 (2H, m), 4.49 (2H, s), 5.07 (1H, s), 5.12 (1H, s), 6.60 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.01 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.25–7.33 (5H, m);

MS (FAB) m/z : 459 [$\text{M}+\text{H}^+$], 458, 368, 351, 260, 242, 219, 65.

(127d) 1-[4-[3-(ベンジルオキシ)プロピル]フェニル]-1, 4-ジアゼパシン

実施例127(127c)で製造したベンジル 4-[4-[3-(ベンジルオキシ)プロピル]フェニル]-1, 4-ジアゼパシン-1-カルボキシラート(3.62g, 7.9mmol)のエタノール(70mL)溶液に5%パラジウム-炭素(3.36g, 1.6mmol)を加え、水素雰囲気下5時間攪拌した。反応液をろ過、溶媒を減圧下留去し、粗製の標記目的化合物(2.42g, 収率95%)を得た。

無色液体

IR (film) ν_{max} 3335, 2936, 2855, 1616, 1519, 1364, 1189, 1102, 737, 698 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.86–1.93 (4H, m), 2.61 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.83 (2H, t, $J = 4.7$ Hz), 3.03 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.48–3.57 (6H, m), 4.51 (2H, s), 6.63 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.03 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.29–7.36 (5H, m);

MS (EI) m/z : 324 [M^+], 282, 268, 254, 233, 204, 189, 176, 160, 146, 132, 118, 91, 70, 65, 43, 42.

(127e) 3-[4-(1, 4-ジアゼパン-1-イル)フェニル]プロパン-1-オール

窒素雰囲気下、実施例127(127d)で製造した1-[4-[3-(ベンジルオキシ)プロピル]フェニル]-1, 4-ジアゼパン(2.16g, 6.7mmol)の塩化メチレン(50mL)溶液にヨウ化トリメチルシラン(3.8mL, 26.6mmol)を加え、10分間攪拌した。反応液に水(100mL)を加え、塩化メチレン(100mL)にて2回水層を洗浄した。水層に4M炭酸ナトリウム水溶液(50mL)を加え、塩化メチレン/イソプロパノール(4:1)(100mL)にて3回抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、標記目的化合物(1.32g, 収率73%)を得た。

淡褐色液体

IR (film) ν_{\max} 3310, 2934, 1616, 1519, 1365, 1189, 1058, 800 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.83-1.90 (4H, m), 2.59 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.82 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.02 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.50-3.56 (4H, m), 3.67 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 6.62 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.03 (2H, d, $J = 8.6$ Hz);

MS (EI) m/z : 234 [M^+], 204, 192, 178, 160, 146, 130, 118, 117, 91, 90, 77, 43, 42.

(127f) 4-[4-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

実施例127(127e)で製造した3-[4-(1, 4-ジアゼパン-1-イル)フェニル]プロパン-1-オールを用いて、実施例121(121c)に記載された方法に従って反応を行ない、標記化合物を合成した。

褐色粉末

Mp 184-186 $^{\circ}\text{C}$;

IR (KBr) ν_{\max} 2935, 2206, 1626, 1518, 1252, 1039, 930 cm^{-1} ;

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 1.64 (2H, quint, $J = 7.8$ Hz), 1.91-1.96 (2H, m), 2.45 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.36-3.40 (2H, m), 3.50 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.69-3.73 (4H, m), 3.94-3.96 (2H, m), 4.39 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 6.44 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.69 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.93 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 12.53 (1H, brs);

MS (FAB) m/z : 369 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 273, 257, 246, 176, 63.

(127g) 3-アミノ-4-{4-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例127(127f)で製造した4-{4-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用いて、実施例5(5c)に記載された方法に従い反応を行ない、標記化合物を合成した。

淡褐色粉末

Mp 237-241 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3439, 3325, 3174, 2935, 1645, 1577, 1518, 1370, 1057, 938, 900, 826, 805, 479 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 1.66 (2H, quint, $J = 7.3$ Hz), 2.11-2.15 (2H, m), 2.47-2.50 (2H, m), 3.21 (2H, brs), 3.29 (2H, brs), 3.41 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 3.52 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.74 (2H, t, $J = 4.4$ Hz), 4.40 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 6.70 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.97 (2H, brs), 7.00 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.09 (2H, brs), 8.40 (1H, d, $J = 5.4$ Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{N}_5\text{S}$ 426.1964, found 426.1994;

MS (ESI) m/z : 426 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 360;

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$: C, 61.32; H, 6.46; N, 16.25; S, 7.44. Found: C, 61.07; H, 6.38; N, 16.49; S, 7.52.

[0299] (実施例128) 3-アミノ-4-(4-{4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]フェニル}-1, 4-ジアゼパン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-107)

(128a) ベンジル 4-[4-(トリフルオロアセチル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラート

ベンジル 1-ホモピペラジンカルボキシラートと2, 2, 2, 4'-テトラフルオロアセトフェノンを用いて、実施例59(59a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物(定量的)を得た。

微橙色油状物

IR (film) ν_{max} 2959, 1697, 1595, 1528, 1423, 1166 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.93–2.06 (2H, m), 3.33–3.38 (1H, m), 3.40–3.46 (1H, m), 3.60–3.74 (6H, m), 5.07 (1H, s), 5.13 (1H, s), 6.67–6.74 (2H, m), 7.25–7.37 (5H, m), 7.91–7.98 (2H, m);

MS (FAB) m/z : 407 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 406, 315, 289.

(128b) 4-{4-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-1, 4-ジアゼパネ-1-イル}安息香酸

実施例128(128a)で製造したベンジル 4-[4-(トリフルオロアセチル)フェニル]-1, 4-ジアゼパネ-1-カルボキシラート (7.18g, 17.7mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド (35.4mL)に溶解し、8N水酸化ナトリウム水溶液 (4.42mL, 35.3mmol)を加え、80℃で1時間加熱攪拌した。反応液を冷却し、水(70mL)で希釈したのち、酢酸エチル(70mL)で洗浄した。水層を1N塩酸にて酸性とし、酢酸エチルで(10mL×3)抽出したのち、有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣にエーテル(50mL)を加え結晶化し濾取、エーテルで洗浄後乾燥し、5.82g(収率69%)の標記目的化合物を得た。

無色プリズム晶

Mp 135–137 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3063, 2947, 2667, 2562, 1699, 1667, 1600, 1417 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.92–2.07 (2H, m), 3.30–3.36 (1H, m), 3.41 (1H, t, J = 5.9 Hz), 3.58–3.71 (6H, m), 5.08 (1H, s), 5.14 (1H, s), 6.63–6.72 (2H, m), 7.24–7.38 (5H, m), 7.91–7.99 (2H, m);

MS (EI) m/z : 354 M^+ , 263, 202.

(128c) ベンジル 4-{4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]フェニル}-1, 4-ジアゼパネ-カルボキシラート

J. Org. Chem., (1990), 55, 6252–6259を参考に、以下の方法で合成した。

[0300] 氷冷下、実施例128(128b)で製造した4-{4-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-1, 4-ジアゼパネ-1-イル}安息香酸(7.09g, 20mmol)のテトラヒドロフラン(8

0mL) 溶液に1, 1'-カルボニルジイミダゾール (3.89g, 24mmol) を加え30分攪拌した。反応液を室温まで昇温し、ジメチルアミンのテトラヒドロフラン溶液 (2.0M, 15mL, 30mmol) を加え30分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (150mL) を加え、酢酸エチル (100mL×3) で抽出した。有機層を合わせ飽和食塩水 (50mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル) にて精製し、7.63g (定量的) の標記化合物を得た。

淡黄色油状物

IR (film) ν_{\max} 3475, 2939, 1699, 1608, 1493, 1423, 1391 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.90–2.06 (2H, m), 3.07 (6H, s), 3.26–3.33 (1H, m), 3.34–3.41 (1H, m), 3.52–3.70 (6H, m), 5.10 (1H, s), 5.14 (1H, s), 6.59–6.71 (2H, m), 7.22–7.42 (7H, m);

MS (FAB) m/z : 382 $\{\text{M}+\text{H}\}^+$, 337, 246.

(128d) 4-(1, 4-ジアゼパネン-1-イル)-N,N-ジメチルベンザミド

実施例128(128c)で製造したベンジル 4-{4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]フェニル}-1, 4-ジアゼパネン-カルボキシレート (1.10g, 2.88mmol) のエタノール (11ml) 溶液に、10%パラジウム-炭素 (含水53wt%, 1.10g) を加え、水素雰囲気下1時間攪拌した。反応液を濾過し、触媒をエタノールで洗浄後、得られた濾液から溶媒を減圧留去することにより、671mg (収率94%) の標記目的化合物を得た。

無色油状物

IR (film) ν_{\max} 3444, 3321, 2931, 1672, 1608, 1493, 1390 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.85–1.94 (2H, m), 2.79–2.85 (2H, m), 3.00–3.05 (2H, m), 3.07 (6H, m), 3.54–3.64 (4H, m), 6.66 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.36 (2H, d, $J = 8.6$ Hz);

MS (EI) m/z : 247 M^+ , 203, 191, 160.

(128e) 4-[4-(3-シアノ-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-1, 4-ジアゼパネン-1-イル]-N,N-ジメチルベンザミド

実施例128(128d)で製造した4-(1, 4-ジアゼパネン-1-イル)-N,N-ジメチ

ルベンザミドを用いて、実施例121(121c)に記載された方法に従って反応を行ない、標記化合物を合成した。収率24%。

微褐色粉末

Mp 239-241 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3180, 3147, 3045, 2960, 2918, 2208, 1605, 1525, cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 1.92-2.00 (2H, m), 2.94 (6H, s), 3.54-3.61 (2H, m), 3.71-3.81 (4H, m), 3.95-4.01 (2H, m), 6.44 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.79 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.26 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.36 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 12.50 (1H, br.s);

MS (FAB) m/z : 382 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 337, 273;

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{OS}\cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$: C, 61.23; H, 6.22; N, 17.85; S, 8.17. Found: C, 61.32; H, 6.18; N, 17.95; S, 8.12.

(128f) 3-アミノ-4-(4-{4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]フェニル}-1, 4-ジアゼパネン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例128(128e)で製造した4-[4-(3-シアノ-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-1, 4-ジアゼパネン-1-イル]-N,N-ジメチルベンザミドを用いて、実施例5(5c)に記載された方法に従い反応を行ない、標記化合物を合成した。収率83%。

微褐色粉末

Mp 159-161 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3437, 3327, 3187, 2930, 2847, 1606, 1497, 1387 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.11-2.20 (2H, m), 2.97 (6H, s), 3.16-3.34 (2H, m), 3.58 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.78-3.84 (2H, m), 6.76 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.97 (2H, br.s), 7.04-7.12 (3H, m), 7.28 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.38 (1H, d, $J = 5.1$ Hz);

MS (FAB) m/z : 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 394, 273;

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{OS}\cdot 1.2\text{H}_2\text{O}$: C, 57.42; H, 6.22; N, 18.26; S, 6.97. Found: C, 57.17; H, 6.03; N, 18.45; S, 6.83.

[0301] (実施例129) 3-アミノ-4-{4-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)フェニル]-1, 4-ジアゼパネン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(

例示化合物番号3-940)

(129a) ベンジル 4-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラート

実施例128(128b)で製造した4-{4-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}安息香酸とアゼチジンを用いて、実施例128(128c)に記載された方法にしたがって反応を行ない、標記化合物(定量的)を得た。

微黄色油状物

IR (film) ν_{max} 3459, 2952, 2886, 1698, 1605, 1428, 1234, 1175 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.90-2.06 (2H, m), 2.32 (2H, quint, $J = 7.8$ Hz), 3.31 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.35-3.41 (2H, m), 3.52-3.69 (6H, m), 4.13-4.42 (4H, m), 5.08 (1H, s), 5.13 (1H, s), 6.60-6.69 (2H, m), 7.24-7.38 (5H, m), 7.52-7.62 (2H, m);

MS (FAB) m/z : 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 337, 258, 246.

(129b) 1-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン

実施例129(129a)で製造したベンジル 4-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラートを用いて、実施例128(128d)に記載された方法にしたがって反応を行ない、標記化合物(収率98%)を得た。

無色油状物

IR (film) ν_{max} 3416, 3321, 2941, 1606, 1433, 1406, 1177 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.89 (2H, quint, $J = 5.9$ Hz), 2.26-2.37 (2H, m), 2.78-2.86 (2H, m), 2.99-3.07 (2H, m), 3.53-3.66 (4H, m), 4.11-4.45 (4H, m), 6.65 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.56 (2H, d, $J = 9.0$ Hz);

MS (EI) m/z : 259 M^+ , 217, 203, 189.

(129c) 4-{4-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

実施例129(129b)で製造した1-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)フェニル]-1, 4-ジアゼパンを用いて、実施例121(121c)に記載された方法に従って反応を行ない、標記化合物を合成した。収率25%。

白色粉末

Mp 136-138 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3441, 2950, 2882, 2204, 1605, 1522, 1432, 1402 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 1.90-1.99 (2H, m), 2.23 (2H, quint, $J = 7.8$ Hz), 3.59 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.72-3.83 (4H, m), 3.88-4.41 (6H, m), 6.44 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.79 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.48 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 12.53 (1H, br.s);

MS (FAB) m/z : 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 378, 337, 273;

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{OS}\cdot 0.84\text{H}_2\text{O}$: C, 61.72; H, 6.09; N, 17.14; S, 7.85. Found: C, 61.88; H, 5.82; N, 17.10; S, 7.74.

(129d) 3-アミノ-4-{4-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例129(129c)で製造した4-{4-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用いて、実施例5(5c)に記載された方法に従い反応を行ない、標記化合物を合成した。収率77%。

微褐色粉末

Mp 141-143 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3438, 3325, 3189, 2952, 2882, 1648, 1604, 1432, 1399, cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.10-2.30 (4H, m), 3.14-3.25 (2H, m), 3.26-3.38 (2H, m), 3.55-3.65 (2H, m), 3.79-3.88 (2H, m), 3.92-4.42 (4H, m), 6.79 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.98 (2H, br.s), 7.08 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.11 (2H, br.s), 7.50 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.40 (1H, d, $J = 5.5$ Hz);

MS (FAB) m/z : 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 434, 394, 273;

Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}\cdot 1.2\text{H}_2\text{O}$: C, 58.81; H, 6.06; N, 17.80; S, 6.79. Found: C, 58.61; H, 6.00; N, 17.50; S, 6.64.

[0302] (実施例130) 3-アミノ-4-{4-[4-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(

例示化合物番号3-970)

(130a) ベンジル 4-[4-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラート

実施例128(128b)で製造した4-{4-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}安息香酸とモルホリンを用いて、実施例128(128c)に記載された方法にしたがって反応を行ない、標記化合物(定量的)を得た。

微褐色油状物

IR (film) ν_{\max} 3485, 2957, 2928, 2857, 1698, 1607, 1424 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz}) \delta$ 1.91-2.06 (2H, m), 3.31 (1H, t, $J = 6.3 \text{ Hz}$), 3.38 (1H, t, $J = 6.3 \text{ Hz}$), 3.54-3.74 (14H, m), 5.09 (1H, s), 5.13 (1H, s), 6.63-6.71 (2H, m), 7.28-7.39 (7H, m);

MS (FAB) m/z : 424 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 337, 273.

(130b) 1-[4-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン

実施例130(130a)で製造したベンジル 4-[4-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラートを用いて、実施例128(128d)に記載された方法にしたがって反応を行ない、標記化合物(定量的)を得た。

無色油状物

IR (film) ν_{\max} 3417, 3314, 2929, 2855, 1607, 1524, 1457, 1431 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz}) \delta$ 1.89 (2H, q, $J = 5.9 \text{ Hz}$), 2.78-2.86 (2H, m), 2.99-3.07 (2H, m), 3.53-3.77 (12H, m), 6.66 (2H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 7.34 (2H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$);

MS (EI) m/z : 289 M^+ , 247, 233, 203.

(130c) 4-{4-[4-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

実施例130(130b)で製造した1-[4-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]-1, 4-ジアゼパンを用いて、実施例121(121c)に記載された方法に従って反応を行ない、標記化合物を合成した。収率46%。

褐色泡状物

IR (KBr) ν_{max} 3434, 3198, 3132, 2958, 2922, 2854, 2204, 1606, 1520 cm^{-1} ;
 ^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.07-2.16 (2H, m), 3.54-3.79 (12H, m), 3.82-3.89 (2H, m), 4.11-4.18 (2H, m), 6.20 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.70 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.36 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 11.57 (1H, br.s);
 MS (FAB) m/z : 424 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 337, 273.

(130d) 3-アミノ-4-{4-[4-(モルホリン4-イルカルボニル)フェニル]-1, 4-ジアゼパネ-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例130(130c)で製造した4-{4-[4-(モルホリン4-イルカルボニル)フェニル]-1, 4-ジアゼパネ-1-イル}-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用いて、実施例5(5c)に記載された方法に従い反応を行ない、標記化合物を合成した。収率43%。

微褐色粉末

Mp 274-275 $^{\circ}\text{C}$;

IR (KBr) ν_{max} 3437, 3323, 3189, 2957, 2921, 2852, 1606, 1367 cm^{-1} ;
 ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 2.12-2.20 (2H, m), 3.18-3.25 (2H, m), 3.27-3.35 (2H, m), 3.48-3.55 (4H, m), 3.57-3.64 (6H, m), 3.80-3.86 (2H, m), 6.80 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.96 (2H, br.s), 7.06-7.13 (3H, s), 7.29 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.41 (1H, d, $J = 5.4$ Hz);

MS (FAB) m/z : 481 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 273, 258, 242;

Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$: C, 59.98; H, 5.87; N, 17.49; S, 6.67. Found: C, 59.89; H, 5.89; N, 17.28; S, 6.70.

[0303] (実施例131) 3-アミノ-4-(4-{4-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]フェニル}-1, 4-ジアゼパネ-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-925)

(131a) ベンジル 4-{4-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]フェニル}-1, 4-ジアゼパネ-1-カルボキシラート

tert-ブチル 1-ピペラジンカルボキシラートに代えて、ベンジル 1-ホモピペラジンカルボキシラートを用い、実施例117(117a)に記載された方法に従って反応を

行ない、標記化合物を得た。収率80%。

黄色油状物

IR (film) ν_{\max} 3481, 2939, 1699, 1642, 1520, 1423 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.90–2.06 (2H, m), 2.95 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.27–3.33 (1H, m), 3.34–3.40 (1H, m), 3.50–3.67 (8H, m), 5.08 (1H, s), 5.13 (1H, s), 6.60–6.68 (2H, m), 7.10 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.27–7.40 (5H, m);

MS (FAB) m/z : 396 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 323, 260.

(131b) 2-[4-(1, 4-ジアゼパシ-1-イル)フェニル]-N,N-ジメチルアセタミド

実施例131(131a)で製造したベンジル 4-{4-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]フェニル}-1, 4-ジアゼパシ-1-カルボキシラートを用いて、実施例128(128d)に記載された方法に従い反応を行ない、標記化合物を得た。収率94%。

淡黄色油状物

IR (film) ν_{\max} 3430, 2934, 1629, 1520, 1398 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.88 (2H, quint, $J = 5.9$ Hz), 2.79–2.84 (2H, m), 2.94 (3H, s), 2.97–3.04 (5H, m), 3.47 (2H, s), 3.49–3.57 (4H, m), 6.62 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.07 (2H, d, $J = 9.0$ Hz);

MS (FAB) m/z : 262 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 261, 219, 189.

(131c) 2-{4-[4-(3-シアノ-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジシ-4-イル)-1, 4-ジアゼパシ-1-イル]フェニル}-N,N-ジメチルアセタミド

実施例131(131b)で製造した2-[4-(1, 4-ジアゼパシ-1-イル)フェニル]-N,N-ジメチルアセタミドを用いて、実施例121(121c)に記載された方法に従って反応を行ない、標記化合物(収率47%)を合成した。

褐色アモルファス

IR (KBr) ν_{\max} 3124, 3034, 2938, 2203, 1616, 1519 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.04–2.16 (2H, m), 2.96 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.52–3.63 (4H, m), 3.69–3.82 (4H, m), 4.08–4.16 (2H, m), 6.19 (1H, d, $J = 7.8$ Hz),

6.66 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.22 (1H, d, J = 7.8 Hz), 11.94 (1H, br.s);

MS (FAB) m/z: 396 [M+H]⁺, 350, 323, 262.

(131d) 3-アミノ-4-(4-{4-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキシエチル]フェニル}-1, 4-ジアゼパシン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例131(131c)で製造した2-{4-[4-(3-シアノ-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-1, 4-ジアゼパシン-1-イル]フェニル}-N,N-ジメチルアセトアミドを用いて、実施例5(5c)に記載された方法に従い反応を行ない、標記化合物(収率56%)を合成した。

微黄色粉末

Mp 133-135 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3435, 3326, 3189, 2935, 2839, 1634, 1579, 1519 cm⁻¹;

¹H NMR(DMSO-d₆, 500 MHz) δ 2.10-2.18 (2H, m), 2.82 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.15-3.23 (2H, m), 3.25-3.33 (2H, m), 3.49-3.56 (4H, m), 3.72-3.78 (2H, m), 6.71 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.00 (2H, br.s), 7.03 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.07 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.09 (2H, br.s), 8.39 (1H, d, J = 5.4 Hz);

MS (FAB) m/z: 453 [M+H]⁺, 452, 436, 380;

Anal. Calcd for C₂₃H₂₈N₆O₂S•1.16H₂O: C, 58.35; H, 6.45; N, 17.75. Found: C, 58.10; H, 6.19; N, 18.03.

[0304] (実施例132) 3-アミノ-4-(4-{4-[3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロピル]フェニル}-1, 4-ジアゼパシン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-927)

(132a) 3-(4-ブロモフェニル)-N,N-ジメチルプロパンアミド

実施例128(128c)に記載された方法に従い、3-(4-ブロモフェニル)プロピオン酸を用いて、標記化合物(収率99%)を得た。

無色油状物

IR (neat) ν_{\max} 1648, 1488, 1400, 1012, 816 cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 2.58 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.92 (2H, t, J = 7.8 Hz),

2.93 (6H, s), 7.08 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.38 (2H, d, $J = 8.5$);

MS (EI) m/z : 255 [M^+], 169;

Anal. Calcd for $C_{11}H_{14}NOBr \cdot 0.1 H_2O$: C, 51.22; H, 5.55; N, 5.43; Br, 30.98.

Found: C, 51.03; H, 5.67; N, 5.48; Br, 31.18.

(132b) ベンジル 4- $\{4-[3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロピル]フェニル\}$
-1, 4-ジアゼパシン-1-カルボキシラート

実施例132(132a)で製造した3-(4-ブロモフェニル)-N, N-ジメチルプロパ
ンアミドとベンジル 1-ホモピペラジンカルボキシラートを用い、実施例117(117a)
に記載された方法に従って反応を行い、標記目的化合物(収率77%)を得た。

微黄色油状物

IR (film) ν_{max} 3550, 3488, 2939, 1699, 1645, 1519 cm^{-1} ;

1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.90-2.04 (2H, m), 2.52-2.59 (2H, m), 2.81-2.88
(2H, m), 2.92 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.30 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.34-3.39 (1H, m),
3.49-3.59 (4H, m), 3.60-3.67 (2H, m), 5.07 (1H, s), 5.12 (1H, s), 6.58-6.64 (2H,
m), 7.05 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.25-7.35 (5H, m);

MS (FAB) m/z : 410 [$M+H$] $^+$, 409, 323, 274.

(132c) 3-[4-(1, 4-ジアゼパシン-1-イル)フェニル]-N, N-ジメチルプロ
パナミド

実施例132(132b)で製造したベンジル 4- $\{4-[3-(ジメチルアミノ)-3-オ
キソプロピル]フェニル\}$ -1, 4-ジアゼパシン-1-カルボキシラートを用いて、実施
例128(128d)に記載された方法に従って反応を行なうことで、標記化合物(定量的
)を得た。

微黄色油状物

IR (film) ν_{max} 3445, 3319, 2931, 1635, 1520 cm^{-1} ;

1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.88 (2H, quint, $J = 5.9$ Hz), 2.53-2.60 (2H, m),
2.78-2.88 (4H, m), 2.93 (3H, s), 2.94 (3H, s), 2.98-3.03 (2H, m), 3.49-3.57 (4H,
m), 6.61 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 8.6$ Hz);

MS (EI) m/z : 275 M^+ , 233, 219.

(132d) 3-{4-[4-(3-シアノ-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]フェニル}-N, N-ジメチルプロパナミド

実施例132(132c)で製造した3-[4-(1, 4-ジアゼパン-1-イル)フェニル]-N, N-ジメチルプロパナミドを用いて、実施例121(121c)に記載された方法に従って反応を行ない、標記化合物を合成した。収率49%。

褐色泡状物

IR (KBr) ν_{max} 3124, 2932, 2204, 1732, 1615, 1518 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.06-2.14 (2H, m), 2.53-2.60 (2H, m), 2.81-2.88 (2H, m), 2.94 (6H, s), 3.51-3.57 (2H, m), 3.70-3.80 (4H, m), 4.08-4.13 (2H, m), 6.21 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.63 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.07 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 12.27 (1H, br.s);

MS (FAB) m/z : 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 219, 176.

(132e) 3-アミノ-4-(4-{4-[3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロピル]フェニル}-1, 4-ジアゼパン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例132(132d)で製造した3-{4-[4-(3-シアノ-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]フェニル}-N, N-ジメチルプロパナミドを用いて、実施例5(5c)に記載された方法に従って反応を行ない、標記化合物を合成した。収率62%。

微褐色粉末

Mp 241-243 $^{\circ}\text{C}$;

IR (KBr) ν_{max} 3445, 3328, 3173, 2941, 2840, 1637, 1578, 1518, 1368 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.06-2.16 (2H, m), 2.49-2.56 (2H, m), 2.63-2.70 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.14-3.33 (4H, m), 3.48-3.54 (2H, m), 3.70-3.77 (2H, m), 6.67 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.93 (2H, br.s), 7.02 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.06 (2H, br.s), 8.37 (1H, d, $J = 5.5$ Hz);

MS (FAB) m/z : 467 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 466, 394, 380;

Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2\text{S} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$: C, 61.07; H, 6.53; N, 17.80; S, 6.79. Found: C, 61.02; H, 6.42; N, 18.03; S, 6.74.

[0305] (実施例133) 3-アミノ-4-(4-{4-[2-(ジメチルアミノ)エチル]フェニル}-1, 4-ジアゼパン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-979)

(133a) N-{2-[4-(1, 4-ジアゼパン-1-イル)フェニル]エチル}-N, N-ジメチルアミン

氷冷下、水素化リチウムアルミニウム(576mg, 15.2mmol)のテトラヒドロフラン(5 mL)の懸濁液に、実施例131(131b)で製造した2-[4-(1, 4-ジアゼパン-1-イル)フェニル]-N,N-ジメチルアセタミド(1.32g, 5.06mmol)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液をゆっくり滴下した。滴下終了後、反応液を室温で1時間攪拌したのち、テトラヒドロフラン(25mL)加えた。反応液を氷冷し、1N水酸化ナトリウム水溶液(2880 μ L)を注意深く加え、室温で30分攪拌した。次いで無水硫酸ナトリウムを加え、混合物をさらに30分室温攪拌したのち、セライト濾過により不溶物を除去した。不溶物をテトラヒドロフランで洗浄し、集めた濾液から溶媒を減圧留去した。残渣にトルエンを加え減圧下共沸し、1.16gの標記目的化合物(収率92%)を得た。

黄色油状物

IR (film) ν_{\max} 3315, 2938, 2858, 2818, 2778, 1616, 1520, 1461 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.88 (2H, quint, $J = 5.9$ Hz), 2.28 (6H, s), 2.44-2.50 (2H, m), 2.63-2.69 (2H, m), 2.79-2.84 (2H, m), 2.98-3.03 (2H, m), 3.48-3.57 (4H, m), 6.62 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.02 (2H, d, $J = 8.6$ Hz);

MS (EI) m/z : 247 M^+ , 202, 189.

(133b) 3-アミノ-4-(4-{4-[2-(ジメチルアミノ)エチル]フェニル}-1, 4-ジアゼパン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例133(133a)で製造したN-{2-[4-(1, 4-ジアゼパン-1-イル)フェニル]エチル}-N, N-ジメチルアミン(1.16g, 4.68mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(9.36mL)溶液に、(2Z)-2-シアノ-3-エトキシブテ-2-エンチオアミド(J. Org. Chem., (1962), 27, 2433-2439)(797mg, 4.68mmol)を加え、15分室温攪拌した。次いでN, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(684 μ L, 5.15mmol)を加え1時間攪拌したのち、80°Cで30分加熱攪拌した。反応

液を室温まで放冷したのち、2-クロロアセタミド(526mg, 5.62mmol)と8N-水酸化ナトリウム水溶液(1.75mL, 14.0mmol)を加え2時間室温で攪拌した。さらに、水(9.36mL)とエタノール(4.68mL)を加え30分攪拌し、析出した結晶を濾取、50%エタノール水溶液で洗浄後乾燥し、297mgの標記目的化合物(収率14%)を得た。

黄色粉末

Mp 200-203 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3442, 3328, 3164, 2939, 2824, 1650, 1578, 1518 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.05-2.23 (2H, m), 2.17 (6H, s), 2.34-2.41 (2H, m), 2.52-2.61 (2H, m), 3.13-3.35 (4H, m), 3.47-3.55 (2H, m), 3.70-3.77 (2H, m), 6.69 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.98 (2H, br.s), 7.02 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.09 (2H, br.s), 8.40 (2H, d, $J = 5.4$ Hz);

MS (FAB) m/z : 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 273, 258, 242;

Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{OS}$: C, 62.99; H, 6.89; N, 19.16; S, 7.31. Found: C, 62.59; H, 6.91; N, 19.04; S, 7.07.

[0306] (実施例134) 4-[4-(5-アセチルピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]-3-アミノチエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-142)

(134a) tert-ブチル 4-(5-アセチルピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

5-アセチル-2-ブロモピリジン(Chem. Ber., (1992), 1169-1190)(1.12g, 5.6mmol)、tert-ブチル 1-ホモピペラジンカルボキシレート(1.23g, 6.2)と炭酸ナトリウム(0.77g, 7.3)のn-ブタノール(18mL)懸濁液を加熱還流下に1時間攪拌した。不溶物を濾過により除去し、溶媒を留去して得られた残留物を酢酸エチル(100mL)と水(50mL)で分液した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1:1)により精製し、1.57g(収率88%)の標記化合物を得た。

Mp 120-122 °C;

IR (KBr) ν_{max} 1677, 1666, 1603, 1167 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.39 (4.5H, s), 1.43 (4.5H, s), 1.93–1.99 (2H, m), 2.49 (3H, s), 3.23–3.37 (2H, m), 3.55–3.59 (2H, m), 3.66–3.74 (2H, m), 3.82–3.87 (2H, m), 6.51 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.00 (1H, dd, $J = 2.4, 9.0$ Hz), 8.73 (1H, d, $J = 2.4$ Hz);

MS (EI) m/z : 319 [M^+], 163, 57;

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 63.93; H, 7.89; N, 13.16. Found: C, 63.74; H, 7.91; N, 13.08.

(134b) 1-[6-(1, 4-ジアゼパネン-1-イル)ピリジン-3-イル]エタノン

実施例134(134a)で製造したtert-ブチル 4-(5-アセチルピリジン-2-イル)-1, 4-ジアゼパネン-1-カルボキシレート(1.55g, 4.9)の1, 4-ジオキサソ(25mL)溶液に、4N塩酸-1, 4-ジオキサソ溶液(10mL)を加え室温にて3時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮して得られた残留物に1N水酸化ナトリウム水溶液(20mL)を加え、水層を塩化メチレン(2x50mL)で抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去することにより1.05g(99%)の標記化合物を得た。

IR (neat) ν_{max} 3324, 1663, 1597, 1285, 957, 813 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.63 (1H, br), 1.87–1.93 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.84–2.87 (2H, m), 3.03–3.06 (2H, m), 3.75–3.84 (4H, m), 6.52 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.01 (1H, dd, $J = 2.0, 9.0$ Hz), 8.76 (1H, d, $J = 2.0$ Hz);

MS (EI) m/z : 219 [M^+], 163, 149;

Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O} \cdot 0.36 \text{H}_2\text{O}$: C, 63.84; H, 7.91; N, 18.61. Found: C, 64.04; H, 7.93; N, 18.25.

(134c) (2Z)-3-[4-(5-アセチルピリジン-2-イル)-1, 4-ジアゼパネン-1-イル]-2-シアノブタ-2-エンチオアミド

イソブチルアミンに代えて実施例134(134b)で製造した1-[6-(1, 4-ジアゼパネン-1-イル)ピリジン-3-イル]エタノンを用い、実施例5(5a)に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物を得た。収率87%。

Mp 184–187 °C (dec.);

IR (KBr) ν_{max} 3298, 3178, 2180, 1661, 1655, 1597, 1273 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 1.89–1.95 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.59–4.03 (8H, m), 6.83 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.97 (1H, dd, $J = 2.0, 9.0$ Hz), 8.41 (1H, br), 8.73 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 9.06 (1H, br);

MS (FAB) m/z : 344 $[\text{M} + \text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{SO} \cdot 0.16 \text{H}_2\text{O}$: C, 58.96; H, 6.20; N, 20.22; S, 9.26. Found: C, 59.28; H, 6.29; N, 19.89; S, 8.94.

(134d) 4-[4-(5-アセチルピリジン-2-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

実施例134(134c)で製造した(2Z)-3-[4-(5-アセチルピリジン-2-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-2-シアノブタ-2-エンチオアミド(1.00g, 3.4 mmol)とN, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(0.49g, 0.54mL, 4.1 mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(10mL)に溶解し、室温で1時間攪拌した。さらに、100°Cにて2時間反応させたのち、反応混合物を減圧下濃縮した。残留物に1N水酸化ナトリウム水溶液(10mL)と酢酸エチル(50mL)を加え分液した。水層に1N塩酸(10mL)を加えて中和し、酢酸エチル(3x50mL)で抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物にエタノールを加え、析出した固形物を濾取しエタノールで洗浄することで標記化合物の粗生成物(0.23 g)を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 1.90–1.96 (2H, m), 2.44 (3H, s), 3.74–4.06 (8H, m), 6.45 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.84 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 7.35–7.38 (1H, m), 7.95 (1H, brd, $J = 9.4$ Hz), 8.41 (1H, br), 8.71 (1H, brs), 12.59 (1H, br).

(134e) 4-[4-(5-アセチルピリジン-2-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-3-アミノチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例134(134d)で製造した4-[4-(5-アセチルチエン-2-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルの粗生成物を用いて、実施例5(5c)に記載された方法に従い反応を行なうことで、標

記化合物を得た。(2Z)-3-[4-(5-アセチルピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]-2-シアノブタ-2-エンチオアミドからの収率10%。

Mp >250 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3442, 3329, 3170, 1647, 1596, 1277 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 2.12-2.20 (2H, m), 2.46 (3H, s), 3.17-3.35 (4H, m), 3.78-3.84 (2H, m), 4.04-4.13 (2H, m), 6.78 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.98 (2H, br), 7.05 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.09 (2H, br), 7.97 (1H, dd, $J = 2.4, 9.0$ Hz), 8.37 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 8.72 (1H, d, $J = 2.4$ Hz);

MS (FAB) m/z : 411 $[\text{M} + \text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{SO} \cdot 0.16 \text{H}_2\text{O}$: C, 58.96; H, 6.20; N, 20.22; S, 9.26. Found: C, 59.28; H, 6.29; N, 19.89; S, 8.94.

[0307] (実施例135) 4-[4-(5-アセチルチオフエン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]-3-アミノチエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-1111)

(135a) 1-[5-(1,4-ジアゼパン-1-イル)チオフエン-2-イル]エタノン
2-アセチル-5-プロモチオフエン(1.03g, 5mmol)とホモピペラジン(1.50g, 15mmol)を水(5mL)に混合したのち加熱還流下に10時間攪拌した。反応混合液に1N水酸化ナトリウム水溶液(10mL)を加え、塩化メチレン(2x30mL)で抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して得られた粗結晶を酢酸エチル(30mL)から再結晶し、0.80g(71%)の標記化合物を得た。

Mp 130-132 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3322, 1599, 1497, 1328, 788 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.77 (1H, br), 1.90-1.96 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.87-2.90 (2H, m), 3.04-3.07 (2H, m), 3.53-3.62 (4H, m), 5.85 (1H, d, $J = 4.3$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 4.3$ Hz);

MS (EI) m/z : 224 $[\text{M}]^+$, 182, 168;

Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{SO} \cdot 0.2 \text{H}_2\text{O}$: C, 57.97; H, 7.25; N, 12.29; S, 14.07. Found:

C, 58.09; H, 7.31; N, 12.31; S, 13.86.

(135b) (2Z)-3-[4-(5-アセチルチオフェン-2-イル)-1, 4-ジアゼパ
ン-1-イル]-2-シアノブタ-2-エンチオアミド

イソブチルアミンに代えて実施例135(135a)で製造した1-[5-(1, 4-ジアゼパ
ン-1-イル)チオフェン-2-イル]エタノンを用い、実施例5(5a)に記載された方
法と同様に反応を行い、標記化合物を得た。収率62%。

Mp 183-185 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3331, 3288, 3171, 2186, 1601, 1536, 1493, 1440, 1100 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 1.95-2.02 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.31 (3H, s),
3.55-3.79 (8H, m), 6.13 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 8.48 (1H, b
r), 9.12 (1H, br);

MS (FAB) m/z : 349 $[\text{M} + \text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{S}_2\text{O} \cdot 0.1 \text{H}_2\text{O}$: C, 54.86; H, 5.81; N, 15.99; S, 18.31.

Found: C, 54.75; H, 6.01; N, 15.76; S, 18.33.

(135c) 4-[4-(5-アセチルチオフェン-2-イル)-1, 4-ジアゼパ
ン-1-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

実施例135(135b)で製造した(2Z)-3-[4-(5-アセチルチオフェン-2-イ
ル)-1, 4-ジアゼパ
ン-1-イル]-2-シアノブタ-2-エンチオアミド(0.65g,
1.9mmol)とN, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(0.24g, 0.27mL
, 2.1mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(6mL)に溶解し、室温で1時間攪拌し
た。さらに、100°Cにて2時間反応させたのち、反応混合物を室温に冷却した。反応
液に酢酸エチルと水を加えて析出した固形物を濾取し、さらに、水とエタノールで洗
浄することで標記化合物の粗生成物(0.11g)を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 1.94-2.00 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.59-3.61 (2H,
m), 3.73-3.75 (2H, m), 3.81-3.83 (2H, m), 4.01-4.04 (2H, m), 6.11 (1H, d, $J = 4.7$
Hz), 6.46 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.36-7.39 (1H, m), 7.59 (1H, d, $J = 4.7$ Hz).

(135d) 4-[4-(5-アセチルチオフェン-2-イル)-1, 4-ジアゼパ
ン-1-イル]-3-アミノチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例135(135c)で製造した4-[4-(5-アセチルチオフエン-2-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルの粗生成物を用いて、実施例5(5c)に記載された方法に従い反応を行なうことで標記化合物を得た。(2Z)-3-[4-(5-アセチルチオフエン-2-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-2-シアノブタ-2-エンチオアミドからの収率10%。

Mp 239-241 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3439, 3326, 3188, 1646, 1580, 1486, 1448, 1093 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 2.17-2.23 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.18-3.24 (2H, m), 3.32-3.36 (2H, m), 3.56-3.60 (2H, m), 3.80-3.84 (2H, m), 6.07 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 6.99 (2H, br), 7.06 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.10 (2H, br), 7.64 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 8.40 (1H, d, $J = 5.5$ Hz);

MS (FAB) m/z : 416 $[\text{M} + \text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 2.3 \text{H}_2\text{O}$: C, 49.94; H, 5.65; N, 15.33; S, 14.03.

Found: C, 50.05; H, 5.40; N, 15.46; S, 13.83.

[0308] (実施例136) 3-アミノ-4-(4-{4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-1, 3-チアゾール-2-イル}-1, 4-ジアゼパン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-1116)

(136a) tert-ブチル 4-[(ベンゾイルアミノ)カルボノチオイル]-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラート

tert-ブチル 1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラート(1.97mL, 10mmol)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液にベンゾイルイソチオシアナート(1.6mL, 12mmol)を加え10時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1:1)を用いて精製し、標記目的化合物(3.46g, 収率95%)を得た。

淡赤泡状物質

IR (KBr) ν_{max} 3244, 2974, 1693, 1526, 1416, 1246, 1166, 709 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.48 (9H, s), 2.09-2.17 (2H, m), 3.48-3.63 (4H, m), 3.79-3.88 (2H, m), 4.10-4.17 (2H, m), 7.49-7.51 (2H, m), 7.58-7.60 (1H, m), 7.84

(2H, d, J = 7.8 Hz), 8.26–8.29 (1H, m);

HRMS m/z calcd for $C_{18}H_{25}O_3N_3SNa$ 386.1514, found 386.1508;

MS (FAB) m/z : 364 $[M+H]^+$, 348, 332, 308, 274, 264, 246, 230, 214, 187, 165, 105, 93, 89, 77, 65, 57.

(136b) tert-ブチル 4-(アミノカルボノチオイル)-1, 4-ジアゼパネ-1-カルボキシラート

実施例(136a)で製造したtert-ブチル 4-[(ベンゾイルアミノ)カルボノチオイル]-1, 4-ジアゼパネ-1-カルボキシラート(3.46g, 9.5mmol)のメタノール(50 mL)溶液にナトリウムメチラート(4.9Mメタノール溶液)(2.1mL, 10.5mmol)を加え2日間加熱還流した。反応液を濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)を用いて精製し、標記目的化合物(2.52g, 収率93%)を得た。

白色泡状物質

IR (KBr) ν_{max} 3370, 3199, 2976, 1681, 1641, 1492, 1420, 1365, 1168 cm^{-1} ;

1H NMR($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1.47 (9H, s), 1.96–1.99 (2H, m), 3.38–3.44 (2H, m), 3.57–3.61 (6H, m), 5.71 (2H, brs);

HRMS m/z calcd for $C_{11}H_{21}O_2N_2SNa$ 282.1252, found 282.1228;

MS (ESI) m/z : 282 $[M+Na]^+$, 260;

Anal. Calcd for $C_{11}H_{21}N_2O_2S$: C, 50.94; H, 8.16; N, 16.20; S, 12.36. Found: C, 51.01; H, 8.18; N, 16.02, S, 12.21.

(136c) tert-ブチル 4-[4-(エトキシカルボニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-1, 4-ジアゼパネ-1-カルボキシラート

実施例(136b)で製造したtert-ブチル 4-(アミノカルボノチオイル)-1, 4-ジアゼパネ-1-カルボキシラート(2.04g, 7.9mmol)のエタノール(20mL)溶液にトリエチルアミン(2.2mL, 15.8mmol)及びプロモピルビン酸エチル(2.0mL, 15.8mmol)を加え30分加熱還流した。反応液を濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2:1)を用いて精製し、標記目的化合物(2.80g, 収率99%)を得た。

淡黄色液体

IR (film) ν_{\max} 2978, 1695, 1550, 1416, 1368, 1212, 1168 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.36 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.43 (4.5H, s), 1.44 (4.5H, s), 2.01 (2H, quint, $J = 5.9$ Hz), 3.35 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.43 (1H, t, $J = 4.4$ Hz), 3.61–3.77 (6H, m), 4.34 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 7.38 (1H, s);

MS (FAB) m/z : 356 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 273, 242, 226, 165, 65.

(136d) tert-ブチル 4-[4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-1, 3-チアゾール-2-イル]-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラート

ジメチルアミン塩酸塩(1.28g, 15.8mmol)のトルエン(16mL)溶液に窒素雰囲気下トリメチルアルミニウム(2.0Mトルエン溶液, 7.9mL, 15.8mmol)を滴下し、2時間攪拌した。実施例(136c)で製造したtert-ブチル 4-[4-(エトキシカルボニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラート(2.80g, 7.9mmol)のトルエン(80mL)溶液に上記ジメチルアルミニウムアミド溶液を滴下し、50分加熱還流した。反応液に塩化アンモニウム水溶液(50mL)及び酢酸エチル(50mL)を加え、セライトろ過した。得られた濾液を酢酸エチル(50mL)にて2回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1:1)を用いて精製し、標記目的化合物(1.69g, 収率60%)を得た。

淡黄色液体

IR (film) ν_{\max} 3492, 2932, 1693, 1626, 1546, 1414, 1169 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.44 (9H, s), 2.00 (2H, quint, $J = 5.9$ Hz), 3.06 (3H, brs), 3.24 (3H, brs), 3.33 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.42 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.57–3.68 (6H, m), 7.02 (1H, s);

MS (FAB) m/z : 355 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 255, 242, 210, 57.

(136e) 2-(1, 4-ジアゼパン-1-イル)-N, N-ジメチル-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド

実施例136(136d)で製造したtert-ブチル 4-[4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-1, 3-チアゾール-2-イル]-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラートを用

いて、実施例57(57b)に記載された方法に従って反応を行ない、標記化合物を得た。

淡黄色液体

IR (film) ν_{\max} 3442, 2936, 1618, 1548, 1453, 1398, 1319, 1175, 719 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.93 (2H, quint, $J = 5.9$ Hz), 2.90 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.04–3.06 (5H, m), 3.25 (3H, brs), 3.65–3.69 (4H, m), 6.99 (1H, s);

MS (EI) m/z : 254 [M^+], 211, 198, 185, 172, 167, 139, 128, 112, 83, 70, 56, 44.

(136f) 2-[4-(3-シアノ-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-N, N-ジメチル-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド

実施例136(136e)で製造した2-(1, 4-ジアゼパン-1-イル)-N, N-ジメチル-1,3-チアゾール-4-カルボキサミドを用いて、実施例118(118c)に記載された方法に従って反応を行ない、標記化合物を合成した。

褐色泡状物質

IR (KBr) ν_{\max} 2929, 1621, 1543, 1236, 1174, 1141, 922, 777 cm^{-1} ;

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 2.17 (2H, quint, $J = 5.4$ Hz), 3.07 (3H, brs), 3.21 (3H, brs), 3.67 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.86 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.96 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 4.14 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 6.25 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.05 (1H, s), 7.33 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 12.35 (1H, brs);

MS (FAB) m/z : 389 [$M+H$] $^+$, 273, 242, 226, 1665, 65.

(136g) 3-アミノ-4-(4-{4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-1, 3-チアゾール-2-イル}-1, 4-ジアゼパン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例136(136f)で製造した2-[4-(3-シアノ-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-N, N-ジメチル-1,3-チアゾール-4-カルボキサミドを用いて、実施例5(5c)に記載された方法に従い反応を行ない、標記化合物を合成した。

白色粉末

Mp 285–287 °C(dec.);

IR (KBr) ν_{max} 3441, 3326, 3165, 1669, 1603, 1532, 1370, 1174, 922, 664, 628 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.20–2.22 (2H, m), 2.93 (3H, brs), 3.12 (3H, brs), 3.24 (2H, brs), 3.38 (2H, brs), 3.65 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.94–3.96 (2H, m), 7.03 (2H, brs), 7.08–7.10 (2H, m), 7.12 (2H, brs), 8.42 (1H, d, $J = 5.5$ Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$ 446.1433, found 446.1409;

MS (ESI) m/z : 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 429;

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$: C, 50.00; H, 5.34; N, 21.48. Found: C, 50.01; H, 5.38; N, 21.37.

[0309] (実施例137) 4-[4-(4-アセチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-3-アミノチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-1110)

(137a) tert-ブチル 4-(4-アセチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

実施例136(136d)で製造したtert-ブチル 4-{4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-1, 3-チアゾール-2-イル}-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(1.05g, 3.0mmol)のテトラヒドロフラン(25mL)溶液に、0°Cにてメチルマグネシウムクロリド(3Mテトラヒドロフラン溶液)(1.2mL, 3.6mmol)を滴下し、3時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液(30mL)を加え、酢酸エチル(50mL)にて2回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1:1)を用いて精製し、標記目的化合物(0.66g, 収率69%)を得た。

無色液体

IR (film) ν_{max} 2975, 1687, 1549, 1416, 1167, 927, 606 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.43 (4.5H, s), 1.44 (4.5H, s), 2.01 (2H, quint, $J = 6.4$ Hz), 2.53 (3H, s), 3.35 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.43 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.63–3.71 (6H, m), 7.35 (1H, s);

MS (FAB) m/z : 326 $[M+H]^+$, 270, 252, 224, 169, 57.

(137b) 1-[2-(1, 4-ジアゼパン-1-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]エタノン

実施例137(137a)で製造したtert-ブチル 4-(4-アセチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラートを用いて、実施例57(57b)に記載された方法に従って反応を行ない、標記化合物を得た。

黄色液体

IR (film) ν_{\max} 3329, 2938, 1679, 1550, 1355, 1211, 915, 695, 605 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.94 (2H, quint, $J = 4.9$ Hz), 2.54 (3H, s), 2.92 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.07 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.69-3.73 (4H, m), 7.34 (1H, s);

MS (EI) m/z : 225 $[M]^+$, 210, 197, 183, 169, 155, 141, 128, 83, 70, 56, 43.

(137c) 4-[4-(4-アセチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

実施例137(137b)で製造した1-[2-(1, 4-ジアゼパン-1-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]エタノンを用いて、実施例121(121c)に記載された方法に従って反応を行ない、標記化合物を合成した。

褐色固体

IR (KBr) ν_{\max} 3097, 2959, 2204, 1672, 1623, 1545, 1354, 1242, 1143, 924, 776, 604 cm^{-1} ;

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 1.96-2.01 (2H, m), 2.42 (3H, s), 3.68 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.84-3.88 (4H, m), 4.09 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 6.47 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.64 (1H, s), 12.54 (1H, brs);

MS (FAB) m/z : 360 $[M+H]^+$, 344, 328, 273, 242, 226, 165, 65;

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{OS} \cdot 0.33\text{H}_2\text{O}$: C, 52.58; H, 4.87; N, 19.16; S, 17.55.

Found: C, 52.38; H, 4.68; N, 19.37; S, 17.48.

(137d) 4-[4-(4-アセチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-3-アミノチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例137(137c)で製造した4-[4-(4-アセチル-1, 3-チアゾール-2-

イル)－1,4－ジアゼパン－1－イル]－2－チオキソ－1, 2－ジヒドロピリジン－3－カルボニトリルを用いて、実施例5(5c)に記載された方法に従い反応を行ない、標記化合物を合成した。

淡黄色粉末

Mp 217–219 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3427, 3318, 3172, 1673, 1581, 1543, 1365, 1211, 937, 602 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.19–2.24 (2H, m), 2.45 (3H, s), 3.23 (2H, brs), 3.39 (2H, brs), 3.67 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.97 (2H, brs), 7.01 (2H, brs), 7.08 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.11 (2H, brs), 7.66 (1H, s), 8.04 (1H, d, $J = 5.5$ Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ 417.1167, found 417.1173;

MS (ESI) m/z : 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 400;

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2 \cdot 0.33\text{H}_2\text{O}$: C, 51.17; H, 4.93; N, 19.89; S, 15.18.

Found: C, 51.18; H, 4.85; N, 20.16; S, 14.83.

[0310] (実施例138) 3－アミノ－4－[4－(2－メチル－1－オキソ－2, 3－ジヒドロ－1H－イソインドール－5－イル)－1, 4－ジアゼパン－1－イル]チエノ[2, 3－b]ピリジン－2－カルボキサミド(例示化合物番号3－1098)

(138a) エチル 4－ブロモ－2－メチルベンゾアート

4－ブロモ－2－メチル－安息香酸(4. 30g, 20. 0mmol)のエタノール溶液に4N塩酸－1, 4－ジオキサン溶液を加え、80°Cで9時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣に塩化メチレン(200mL)を加え、1N水酸化ナトリウム水溶液(50mL)および飽和塩化ナトリウム水溶液(50mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、標記目的化合物(4. 54g, 収率93%)を得た。

黄色液体

IR (film) ν_{\max} 2981, 1722, 1589, 1445, 1253, 1082, 863, 771 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.38 (3H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.57 (3H, s), 4.34 (2H, q, $J = 7.8$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.40 (1H, s), 7.77 (1H, d, $J = 8.2$ Hz);

MS (EI) m/z : 242 $[\text{M}^+]$, 199, 197, 171, 169, 163, 90, 63.

(138b) エチル 4-ブロモ-2-(ブロモメチル)ベンゾアート

実施例138(138a)で製造したエチル 4-ブロモ-2-メチルベンゾアート(4.50 g, 18.5mmol)の四塩化炭素(90ml)溶液にN-ブロモコハク酸イミド(3.62g, 20.0mmol)、2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル)(608mg, 3.70mmol)を順次加え、90℃で3時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣にヘキサンを加えろ過した。ろ液を濃縮し、粗製の標記目的化合物(5.90g, 収率99%)を得た。

黄色液体

(138c) 5-ブロモ-2-メチルイソインドリン-1-オン

実施例138(138b)で製造したエチル 4-ブロモ-2-(ブロモメチル)ベンゾアート(5.62g, 17.5mmol)に2Mメチルアミンメタノール溶液を加え、70℃で23時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1:2~1:4)を用いて精製し、標記目的化合物(2.70g, 収率68%)を得た。

白色粉末

Mp 132-134 °C;

IR (KBr) ν_{max} 2914, 1680, 1400, 1275, 1043, 769 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.19 (3H, s), 4.36 (2H, s), 7.58-7.63 (2H, m), 7.70 (1H, d, $J = 8.6$ Hz);

MS (EI) m/z : 225 [M^+], 199, 198, 197, 196, 171, 169, 146, 112, 98, 89, 75, 59;

Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrNO}$: C, 47.82; H, 3.57; N, 6.20. Found: C, 47.80; H, 3.59; N, 6.22.

(138d) ベンジル 4-(2-メチル-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシラート

実施例138(138c)で製造した5-ブロモ-2-メチルイソインドリン-1-オンとベンジル 1-ホモピペラジンカルボキシラートを用いて、実施例117(117a)に記載された方法に従って反応を行い、標記目的化合物を得た。

淡黄色液体

IR (film) ν_{max} 3451, 2947, 1679, 1479, 1239, 1120, 927, 754 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.93–2.05 (2H, m), 3.14 (3H, s), 3.33 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.41 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.58–3.70 (6H, m), 4.21 (1H, s), 4.26 (1H, m), 5.05 (1H, s), 5.13 (1H, s), 6.64 (1H, m), 6.73 (1H, m), 7.26–7.86 (5H, m), 7.65 (1H, m); MS (FAB) m/z : 380 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 379, 353, 273, 246, 244.

(138e) 5-(1, 4-ジアゼパネン-1-イル)-2-メチルイソインドリン-1-オン

実施例138(138d)で製造したベンジル 4-(2-メチル-1-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-1, 4-ジアゼパネン-1-カルボキシラートを用いて、実施例128(128d)に記載された方法に従い水素化分解反応を行ない、標記化合物を得た。

黄色液体

IR (film) ν_{max} 3421, 1658, 1480, 1399, 1250, 1111, 768 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.85–1.96 (2H, m), 2.83 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.05 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.14 (3H, s), 3.60 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.64 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 4.27 (2H, s), 6.65 (1H, s), 6.74 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 8.6$ Hz);

MS (EI) m/z : 245 $[\text{M}^+]$, 203, 189, 177, 146, 83, 70.

(138f) 4-[4-(2-メチル-1-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-1, 4-ジアゼパネン-1-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

実施例138(138e)で製造した5-(1, 4-ジアゼパネン-1-イル)-2-メチルイソインドリン-1-オンを用いて、実施例121(121c)に記載された方法に従って反応を行ない、標記化合物を合成した。

褐色粉末

Mp 257–265 $^{\circ}\text{C}$;

IR (KBr) ν_{max} 2950, 2203, 1660, 1615, 1522, 1246, 926, 767 cm^{-1} ;

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 1.93–2.00 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.62 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.75 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.82 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 4.00 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 4.31 (2H, s), 6.44 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.92 (1H, s), 7.36 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 12.55 (1H, brs);

MS (FAB) m/z: 380 [M+H⁺], 273, 257, 238, 165, 85, 63;

Anal. Calcd for C₂₀H₂₁N₅O₅·1.75H₂O: C, 58.45; H, 6.01; N, 17.04. Found: C, 58.21; H, 5.66; N, 16.82.

(138g) 3-アミノ-4-[4-(2-メチル-1-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例138(138f)で製造した4-[4-(2-メチル-1-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用いて、実施例5(5c)に記載された方法に従い反応を行ない、標記化合物を合成した。

淡黄色粉末

Mp 293-295 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3442, 3324, 3171, 2918, 1653, 1503, 1366, 1235, 1110, 767 cm⁻¹;

¹H NMR(DMSO-d₆, 500 MHz) δ 2.13-2.24 (2H, m), 3.00 (3H, s), 3.14-3.24 (2H, m), 3.28-3.33 (2H, m), 3.63 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.85 (2H, t, J = 4.4 Hz), 4.32 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.90 (1H, s), 7.01 (2H, brs), 7.07 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.11 (2H, brs), 7.44 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.40 (1H, d, J = 5.4 Hz);

MS (FAB) m/z: 437 [M+H⁺], 420, 273, 246, 165, 93, 63;

Anal. Calcd for C₂₂H₂₄N₆O₅·0.67H₂O: C, 58.91; H, 5.69; N, 18.74. Found: C, 58.83; H, 5.65; N, 18.74.

[0311] (実施例139) 3-アミノ-4-[4-(1, 3-ベンゾキサゾール-6-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-1099)

(139a) tert-ブチル 4-(3-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラート

5-フルオロ-2-ニトロフェノールとtert-ブチル 1-ホモピペラジンカルボキシラートを用いて、実施例59(59a)に記載された方法に従って反応を行い、標記目的化合物を得た。

黄色粉末

Mp 106–109 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3431, 2973, 1690, 1625, 1566, 1415, 1325, 1262, 1166, 927, 754 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.39 (4.5H, s), 1.43 (4.5H, s), 1.95–1.99 (2H, m), 3.27 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.37 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.57–3.68 (6H, m), 6.18 (1H, brs), 6.31 (1H, brd, $J = 9.3$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 11.31 (1H, brs);

MS (EI) m/z : 337 [M^+], 280, 264, 236, 220, 193, 181, 70, 57;

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$: C, 56.96; H, 6.87; N, 12.46. Found: C, 56.97; H, 6.85; N, 12.39.

(139b) tert-ブチル 4-(1, 3-ベンゾキサゾール-6-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

実施例139(139a)で製造したtert-ブチル 4-(3-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(5.20g, 15.4mmol)のエタノール(80mL)溶液に、オルトギ酸トリメチル(80mL)、10%パラジウム-炭素(5.2g)を順次加え、常圧水素雰囲気下、室温で5時間攪拌後、90°Cで17時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過し、ろ液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2:1~1:1)を用いて精製し、標記目的化合物(611mg, 収率13%)を得た。

黄色液体

IR (film) ν_{max} 2974, 1688, 1630, 1500, 1416, 1246, 1168, 1057, 929 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.32 (4.5H, s), 1.42 (4.5H, s), 1.96–2.04 (2H, m), 3.21 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.33 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.57–3.65 (6H, m), 6.77 (1H, dd, $J = 2.0, 8.8$ Hz), 6.82 (1H, brs), 7.57 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.87 (1H, s);

MS (FAB) m/z : 317 [M^+], 262, 242, 216, 165, 63.

(139c) 6-(1, 4-ジアゼパン-1-イル)-1, 3-ベンゾキサゾール

実施例139(139b)で製造したtert-ブチル 4-(1, 3-ベンゾキサゾール-6-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(534mg, 1.68mmol)の塩化メチ

レン(10mL)溶液を0°Cに冷却し、2, 6-ルチジン(0. 5mL, 4. 30mmol)、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホン酸(0. 5mL, 2. 76mmol)を順次加え、0°Cで1時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール=1:0~20:1)を用いて精製し、標記目的化合物(267mg, 収率73%)を得た。

黄色液体

IR (film) ν_{\max} 3396, 2932, 1624, 1510, 1358, 1176, 925 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.91-1.97 (2H, m), 2.84 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.07 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.60 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.64 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 6.77 (1H, dd, $J = 2.0, 8.6$ Hz), 6.82 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.87 (1H, s);

MS (FAB) m/z : 218 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 161, 63.

(139d) (2Z)-3-[4-(1, 3-ベンゾキサゾール-6-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-2-シアノブタ-2-エンチオアミド

イソブチルアミンに代えて、実施例139(139c)で製造した6-(1, 4-ジアゼパン-1-イル)-1, 3-ベンゾキサゾールを用い、実施例5(5a)に記載された方法に従い反応を行ない、標記化合物を得た。

黄色粉末

Mp 177-180 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3288, 3170, 2182, 1627, 1517, 1442, 1358, 1289, 1208, 1060, 876, 801 cm^{-1} ;

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 1.95-2.01 (2H, m), 2.24 (3H, s), 3.53 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.62 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.66 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.81 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 6.88 (1H, dd, $J = 2.0, 8.8$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.37 (1H, brs), 8.41 (1H, s), 9.02 (1H, brs);

MS (FAB) m/z : 342 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 326, 273, 258, 242, 226, 180, 165, 63;

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_5 \cdot 0.30\text{H}_2\text{O}$: C, 58.91; H, 5.69; N, 20.21. Found: C, 59.26; H, 5.56; N, 19.92.

(139e) 4-[4-(1, 3-ベンゾキサゾール-6-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イ

ル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

実施例139(139d)で製造した(2Z)-3-[4-(1, 3-ベンゾキサゾール-6-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-2-シアノブタ-2-エンチオアミドを用いて、実施例116(116d)に記載された方法に従って反応を行ない、標記化合物を合成した。

褐色粉末

Mp 245-250 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3119, 2955, 2204, 1625, 1517, 1354, 1252, 1062, 928, 803 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.94-2.02 (2H, m), 3.61 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.73 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.81 (2H, m), 4.00 (2H, t, J = 5.5 Hz), 6.44 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.13 (1H, brs), 7.36 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.41 (1H, s), 12.53 (1H, brs);

MS (FAB) m/z: 352 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 273, 258, 242, 226, 165, 83, 63;

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}\cdot 0.56\text{H}_2\text{O}$: C, 59.82; H, 5.05; N, 19.38. Found: C, 59.49; H, 4.76; N, 19.86.

(139f) 3-アミノ-4-[4-(1, 3-ベンゾキサゾール-6-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例139(139e) 4-[4-(1, 3-ベンゾキサゾール-6-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用いて、実施例5(5c)に記載された方法に従い反応を行ない、標記化合物を合成した。

淡黄色粉末

Mp 159-162 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3441, 3323, 2948, 1643, 1580, 1500, 1455, 1368, 1204, 1058, 942, 803 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 2.14-2.22 (2H, m), 3.16-3.23 (2H, m), 3.29-3.36 (2H, m), 3.62 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.84 (2H, t, J = 4.4 Hz), 6.89 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.00 (2H, brs), 7.06-7.09 (4H, m), 7.55 (1H, t, J = 8.8 Hz), 8.40 (1H, d, J

= 5.4 Hz), 8.41 (1H, s);

MS (FAB) m/z : 409 $[M+H]^+$, 273, 258, 242, 226, 213, 180, 165, 63;

Anal. Calcd for $C_{20}H_{20}N_6O_2S \cdot 0.40H_2O$: C, 57.79; H, 5.04; N, 20.22. Found: C, 57.69; H, 4.79; N, 20.40.

[0312] (実施例140) 3-アミノ-4-[4-(4-ヒドロキシイミノ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-1100)

(140a) ベンジル 4-(4-アセチル-3-ヒドロキシフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラート

4'-フルオロ-2'-ヒドロキシアセトフェノンとベンジル 1-ホモピペラジンカルボキシラートを用いて、実施例59(59a)に記載された方法に従って反応を行い、標記目的化合物を得た。

黄色液体

IR (film) ν_{max} 2948, 1699, 1631, 1521, 1424, 1370, 1331, 1232, 928, 754 cm^{-1} ;

1H NMR($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1.93-2.02 (2H, m), 2.49 (3H, s), 3.33 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.40 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.56-3.64 (6H, m), 5.10 (1H, s), 5.14 (1H, s), 6.11-6.12 (1H, m), 6.20-6.23 (1H, m), 7.30-7.36 (5H, m), 7.52 (0.5H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.54 (0.5H, d, $J = 8.8$ Hz), 12.85 (0.5H, s), 12.86 (0.5H, s);

MS (FAB) m/z : 369 $[M+H]^+$, 353, 327, 273, 242, 226, 165, 65.

(140b) ベンジル 4-{4-[(2E)-3-(ジメチルアミノ)プロペ-2-ノイル]-3-ヒドロキシフェニル}-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラート

実施例140(140a)で製造したベンジル 4-(4-アセチル-3-ヒドロキシフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラート(3.64g, 9.9mmol)のN, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(13mL, 99mmol)溶液を100℃にて2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(100mL)を加え、有機層を水(100mL)にて2回洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(100%酢酸エチル)を用いて精製し、標記目的化合物(3.67g

, 収率88%)を得た。

黄色泡状物質

IR (KBr) ν_{max} 2936, 1698, 1622, 1545, 1361, 1241, 1115 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.95–2.03 (2H, m), 2.84–3.12 (6H, m), 3.31 (1H, t, J = 6.4 Hz), 3.38 (1H, t, J = 5.9 Hz), 3.54–3.64 (6H, m), 5.10 (1H, s), 5.14 (1H, s), 5.65 (1H, d, J = 12.2 Hz), 6.14–6.17 (2H, m), 7.30–7.36 (5H, m), 7.53–7.55 (1H, m), 7.79 (1H, d, J = 12.2 Hz);

MS (FAB) m/z : 424 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 353, 273, 242, 226, 165, 65;

Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 66.65; H, 6.99; N, 9.72. Found: C, 66.52; H, 6.64; N, 9.46.

(140c) ベンジル 4-(4-オキソ-4H-クロメン-7-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラート

実施例140(140b)で製造したベンジル 4-{4-[(2E)-3-(ジメチルアミノ)プロペ-2-ノイル]-3-ヒドロキシフェニル}-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシラート(3.67g, 8.7mmol)の80%酢酸水溶液(10mL)を100℃にて2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(100mL)を加え、有機層を水(100mL)と炭酸水素ナトリウム水溶液(100mL)にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール=20:1)を用いて精製し、標記目的化合物(3.19g, 収率97%)を得た。

黄色液体

IR (film) ν_{max} 2951, 1697, 1626, 1588, 1446, 1411, 1230, 928, 754 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.95–2.04 (2H, m), 3.55 (1H, t, J = 6.3 Hz), 3.43 (1H, t, J = 6.4 Hz), 3.61–3.69 (6H, m), 5.07 (1H, s), 5.13 (1H, s), 6.20 (1H, d, J = 6.4 Hz), 6.48–6.50 (1H, m), 6.73–6.77 (1H, m), 7.28–7.33 (5H, m), 7.68 (1H, d, J = 6.4 Hz), 8.00–8.03 (1H, m);

MS (FAB) m/z : 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 353, 273, 243, 226, 165, 91, 65;

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 68.20; H, 5.98; N, 7.23. Found: C, 68.41; H, 5.89; N, 7.15.

(140d) 7-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-クロメン-4-オン

実施例140(140c)で製造したベンジル 4-(4-オキソ-4H-クロメン-7-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシラート(1.98g, 5.2mmol)を、常圧水素雰囲気下、10%パラジウム-炭素触媒(2.23g, 1.0mmol)存在下に、エタノール(50mL)溶媒中、6時間水素化分解した。反応液から触媒を除去し、減圧下溶媒を留去することで、標記目的化合物(1.07g, 収率84%)を得た。

橙色液体

IR (film) ν_{\max} 3322, 2934, 1663, 1601, 1406, 1143, 824 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.89 (2H, quint, $J = 5.9$ Hz), 2.70 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.83 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.02 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.57 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.62 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 4.47 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 6.10 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.39 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 8.8$ Hz);

MS (EI) m/z : 246 $[\text{M}]^+$, 204, 190, 178, 176, 162, 123, 119, 69, 56, 44, 43.

(140e) 4-[4-(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]-2-チオキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

実施例140(140d)で製造した7-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-クロメン-4-オンを用いて、実施例121(121c)に記載された方法に従って反応を行ない、標記化合物を合成した。

褐色固体

Mp 190-201 $^{\circ}\text{C}$ (dec.);

IR (KBr) ν_{\max} 2957, 2207, 1602, 1516, 1405, 1253, 1141, 926 cm^{-1} ;

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 1.88-1.93 (2H, m), 2.59 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.60 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.75 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.81 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 3.92-3.95 (2H, m), 4.41 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 6.24 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.43 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.53 (1H, dd, $J = 2.0, 9.0$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 12.55 (1H, brs);

MS (FAB) m/z : 381 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 273, 258, 242, 226, 216, 165, 63, 52.

(140f) 4-[4-(4-ヒドロキシイミノ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

実施例140(140e)で製造した4-[4-(4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用いて、実施例120に記載された方法と同様な反応を行ない、標記化合物を得た。

褐色固体

Mp >290 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 2948, 2210, 1625, 1552, 1520, 1256, 1144, 1063, 776 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 1.90-1.93 (2H, m), 2.74 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.53 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.74 (4H, brs), 3.92-3.94 (2H, m), 4.41 (2H, t, J = 5.9 Hz), 6.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.44 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.47 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.38 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.8 Hz), 10.68 (1H, s);

MS (FAB) m/z: 396 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 378, 273, 242, 226, 65.

(140g) 3-アミノ-4-[4-(4-ヒドロキシイミノ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例140(140f)で製造した4-[4-(4-ヒドロキシイミノ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用いて、実施例5(5c)に記載された方法に従い反応を行ない、標記化合物を合成した。

白色粉末

Mp 178-183 °C (dec.);

IR (KBr) ν_{\max} 3441, 3327, 1606, 1513, 1369, 1183, 1061, 919, 828 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.11-2.15 (2H, m), 2.75 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.17 (2H, brs), 3.26 (2H, brs), 3.53-3.56 (2H, m), 3.75-3.77 (2H, m), 4.11 (2H, t, J = 6.3 Hz), 6.19 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.45 (1H, dd, J = 2.7, 9.0 Hz), 6.97 (2H, brs),

7.07 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.08 (2H, brs), 7.56 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.38 (1H, d, J = 5.4 Hz), 10.63 (1H, s);

HRMS m/z calcd for $C_{22}H_{25}O_3N_3S$ 453.1709, found 453.1718;

MS (FAB) m/z: 453 $[M+H]^+$, 452, 435, 418, 273, 242, 176, 65.

[0313] (実施例141) 3-アミノ-6-メチル-4-(4-フェニル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド (例示化合物番号3-161)
(141a) [1-(4-フェニル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)エチリデン]マロノニトリル

1-フェニルピペラジンに代え1-フェニルホモピペラジンを用いて、実施例75(75b)に記載された方法に従って反応を行ない、標記化合物を得た。

白色粉末

Mp 113-114 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 2957, 2204, 1598, 1562, 1504, 1464, 1356, 928, 754 cm^{-1} ;

1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.94 (2H, brs), 2.22 (3H, brs), 3.57 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.61-4.02 (6H, m), 6.62 (1H, t, J = 7.0 Hz), 6.78 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.16 (2H, dd, J = 7.0, 9.0 Hz);

HRMS m/z calcd for $C_{16}H_{18}N_4$ 266.1533, found 266.1525;

MS (EI) m/z: 266 $[M]^+$, 265, 237, 210, 201, 184, 160, 146, 132, 120, 106, 91, 77, 42, 41;

Anal. Calcd for $C_{16}H_{18}N_4 \cdot 0.1H_2O$: C, 71.67; H, 6.84; N, 20.89. Found: C, 71.55; H, 6.76; N, 21.00.

(141b) [(2E)-3-(ジメチルアミノ)-1-(4-フェニル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)ブタ-2-エニリデン]マロノニトリル

実施例141(141a)で製造した[1-(4-フェニル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)エチリデン]マロノニトリルを用いて、実施例75(75c)に記載された方法に従って反応を行ない、標記化合物を得た。

淡褐色粉末

Mp 236-238 °C (dec.);

IR (film) ν_{max} 2933, 2195, 1722, 1645, 1505, 1440, 1026, 752 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.01–2.07 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.97 (6H, s), 3.57 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.63 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.71 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 3.83 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 4.30 (1H, s), 6.70–6.73 (3H, m), 7.22 (2H, d, $J = 8.6$ Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_5$ 335.2109, found 335.2122;

MS (EI) m/z : 335 [M^+], 320, 292, 291, 229, 203, 168, 159, 120, 91, 85, 72, 56;

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_5$: C, 71.61; H, 7.51; N, 20.88. Found: C, 71.85; H, 7.56; N, 20.57.

(141c) 6-メチル-2-オキソ-4-(4-フェニル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

実施例141(141b)で製造した[(2E)-3-(ジメチルアミノ)-1-(4-フェニル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)ブタ-2-エニリデン]マロノニトリルを用いて、実施例75(75d)に記載された方法に従って反応を行ない、標記化合物を得た。

白色粉末

Mp 132–133 $^{\circ}\text{C}$;

IR (KBr) ν_{max} 2957, 2199, 1625, 1503, 1459, 1351, 1216, 931, 751, 692 cm^{-1} ;

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 1.91–1.95 (2H, m), 2.08 (3H, s), 3.51 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.65–3.70 (4H, m), 3.91 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 5.88 (1H, s), 6.60 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 6.78 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.16 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 11.20 (1H, brs);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ON}_4$ 309.1715, found 309.1713;

MS (FAB) m/z : 309, 273, 258, 246, 226, 216, 202, 189, 176, 165, 120, 65.

(141d) 2-クロロ-6-メチル-4-(4-フェニル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)ニコチノニトリル

実施例141(141c)で製造した6-メチル-2-オキソ-4-(4-フェニル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用いて、実施例75(75e)に記載された方法に従って反応を行ない、標記化合物を得た。

白色粉末

Mp 132–133 $^{\circ}\text{C}$;

IR (KBr) ν_{max} 3438, 2211, 1593, 1504, 1355, 1220, 1040, 929, 750 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.14 (2H, quint, $J = 5.9$ Hz), 2.41 (3H, s), 3.57 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.71 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.78 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.98 (2H, t, $J = 3.9$ Hz), 6.42 (1H, s), 6.72–6.75 (3H, m), 7.24 (2H, d, $J = 7.3$ Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{Cl}$ 327.1377, found 327.1371;

MS (FAB) m/z : 327 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 326, 273, 242, 226, 165, 120, 65.

(141e) 6-メチル-4-(4-フェニル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

実施例141(141d)で製造した2-クロロ-6-メチル-4-(4-フェニル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)ニコチノニトリル(6.67g, 20.4mmol)及びチオ尿素(7.77g, 102.1mmol)のエタノール(200mL)懸濁液を3時間加熱還流した。反応液を室温に冷却し、生成した結晶をろ過し、標記目的化合物(5.91g, 収率89%)を得た。

白色粉末

Mp 250–253 $^{\circ}\text{C}$;

IR (KBr) ν_{max} 2962, 2204, 1628, 1598, 1547, 1504, 1351, 1207, 926, 750 cm^{-1} ;

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 1.93–1.98 (2H, m), 2.19 (3H, s), 3.53 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.70–3.74 (4H, m), 3.94 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 6.33 (1H, s), 6.60 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 6.78 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.16 (2H, t, $J = 8.2$ Hz), 12.49 (1H, brs);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{S}$ 325.1487, found 325.1501;

MS (FAB) m/z : 325 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 324, 273, 192, 178, 165, 65, 51, 39.

(141f) 3-アミノ-6-メチル-4-(4-フェニル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例141(141e)で製造した6-メチル-4-(4-フェニル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用いて、実施例5(5c)に記載された方法に従い反応を行ない、標記化合物を合成した。

淡黄色粉末

Mp 283–286 $^{\circ}\text{C}$;

IR (KBr) ν_{max} 3441, 3323, 1645, 1596, 1504, 1367, 1203, 749, 692 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 2.12–2.14 (2H, m), 2.45 (3H, s), 3.17 (2H, brs), 3.27–3.31 (2H, m), 3.55 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.77 (2H, t, J = 4.4 Hz), 6.61 (1H, t, J = 7.3 Hz), 6.77 (2H, d, J = 7.3 Hz), 6.95 (1H, s), 6.96 (2H, brs), 7.00 (2H, brs), 7.17 (2H, t, J = 7.3 Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ON}_5\text{S}$ 382.1701, found 382.1696;

MS (EI) m/z : 382 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 365, 363, 325, 323, 244, 232, 218, 158, 146, 120, 106, 77, 75, 57, 45;

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{OS}\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 61.51; H, 6.19; N, 17.93; S, 8.21. Found: C, 61.35; H, 5.85; N, 17.92; S, 8.14.

[0314] (実施例142) 3-アミノ-4-(4-{4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]フェニル}-1, 4-ジアゼパン-1-イル)-6-メチルチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-182)

(142a) 4-[4-(2, 2-ジシアノ-1-メチルビニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-N, N-ジメチルベンズアミド

1-フェニルピペラジンを代え実施例128(128d)で製造した4-(1, 4-ジアゼパン-1-イル)-N,N-ジメチルベンザミドを用いて、実施例75(75b)に記載された方法に従って反応を行ない、標記化合物を得た。

無色液体

IR (film) ν_{max} 3439, 2935, 2206, 1608, 1562, 1493, 1396, 1190 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.11 (2H, brs), 2.31 (3H, s), 3.07 (6H, s), 3.55–3.97 (8H, m), 6.68 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.6 Hz);

MS (EI) m/z : 337 $[\text{M}]^+$, 293, 266, 265, 203, 174, 160, 146, 132, 118, 104, 77, 72, 40.

(142b) 4-{4-[(2E)-1-(ジシアノメチレン)-3-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エン-1-イル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}-N, N-ジメチルベンズアミド

実施例142(142a)で製造した4-[4-(2, 2-ジシアノ-1-メチルビニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-N, N-ジメチルベンズアミドを用いて、実施例75(75c)に記載された方法に従って反応を行ない、標記化合物を得た。

黄色泡状物質

IR (film) ν_{\max} 2926, 2194, 1607, 1561, 1493, 1440, 1390, 1187, 1025, 763, 554 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz) δ 2.03–2.06 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.99 (6H, s), 3.07 (6H, s), 3.60–3.63 (4H, m), 3.75–3.78 (2H, m), 3.83–3.84 (2H, m), 4.31 (1H, s), 6.69 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.38 (2H, d, $J = 8.8$ Hz);

MS (FAB) m/z : 407 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 406, 362, 273, 242, 203, 165, 39, 31.

(142c) 4-[4-(3-シアノ-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-N, N-ジメチルベンズアミド

実施例142(142b)で製造した4-{4-[(2E)-1-(ジシアノメチレン)-3-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エン-1-イル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}-N, N-ジメチルベンズアミドを用いて、実施例75(75d)に記載された方法に従って反応を行ない、標記化合物を得た。

褐色粉末

Mp 220–223 $^{\circ}\text{C}$;

IR (KBr) ν_{\max} 3434, 2939, 2199, 1621, 1526, 1494, 1454, 1391, 1355, 1189 cm^{-1} ;

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 1.90–1.96 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.95 (6H, s), 3.55–3.57 (2H, m), 3.67–3.69 (2H, m), 3.72–3.74 (2H, m), 3.91–3.93 (2H, m), 5.89 (1H, s), 6.68 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 11.20 (1H, brs);

MS (FAB) m/z : 380 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 349, 335, 273, 258, 242, 93, 65.

(142d) 4-[4-(2-クロロ-3-シアノ-6-メチルピリジン-4-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-N, N-ジメチルベンズアミド

実施例142(142c)で製造した4-[4-(3-シアノ-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-N, N-ジメチルベンズアミドを用いて、実施例75(75e)に記載された方法に従って反応を行ない、標記化合物を得た。

白色粉末

Mp 199–201 $^{\circ}\text{C}$;

IR (KBr) ν_{\max} 2946, 2210, 1618, 1590, 1515, 1392, 1219, 1189, 1038, 926, 830,

763 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz) δ 2.14 (2H, quint, $J = 5.9$ Hz), 2.42 (3H, s), 3.07 (6H, s), 3.60 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.69 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.82 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.98 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 6.43 (1H, s), 6.70 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.38 (2H, d, $J = 8.8$ Hz); MS (FAB) m/z : 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 397, 353, 246, 242, 182.

(142e) 4-[4-(3-シアノ-6-メチル-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-N, N-ジメチルベンズアミド

実施例142(142d)で製造した4-[4-(2-クロロ-3-シアノ-6-メチルピリジン-4-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-N, N-ジメチルベンズアミドを用いて、実施例141(141e)に記載された方法に従って反応を行ない、標記化合物を得た。

白色粉末

Mp 175-178 $^{\circ}\text{C}$;

IR (KBr) ν_{max} 3205, 2969, 2201, 1607, 1551, 1485, 1352, 1185, 929 cm^{-1} ;

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 1.92-1.97 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.95 (6H, s), 3.56-5.58 (2H, m), 3.72-3.77 (4H, m), 3.95-3.96 (2H, m), 6.34 (1H, s), 6.79 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 12.51 (1H, brs);

MS (FAB) m/z : 396 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 367, 351, 335, 273, 246, 242, 165.

(142f) 3-アミノ-4-(4-[4-(ジメチルアミノ)カルボニル]フェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル)-6-メチルチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例142(142e)で製造した4-[4-(3-シアノ-6-メチル-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-N, N-ジメチルベンズアミドを用いて、実施例5(5c)に記載された方法に従い反応を行ない、標記化合物を合成した。

白色粉末

Mp 158-162 $^{\circ}\text{C}$;

IR (KBr) ν_{max} 3436, 3322, 3182, 1607, 1492, 1371, 1189 cm^{-1} ;

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 2.14-2.16 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.97 (6H, s),

3.16 (2H, brs), 3.28 (2H, brs), 3.59 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.82 (2H, t, J = 4.9 Hz),
6.78 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.96 (1H, s), 6.96 (2H, brs), 7.02 (2H, brs), 7.30 (2H, d, J
= 8.8 Hz);

HRMS m/z calcd for $C_{23}H_{29}O_2N_2S$ 453.2027, found 453.2044;

MS (ESI) m/z: 453 $[M+H]^+$, 440;

Anal. Calcd for $C_{23}H_{28}N_2O_2S \cdot 4.32H_2O$: C, 52.08; H, 6.96; N, 15.84; S, 6.05. Found:
C, 51.75; H, 6.72; N, 15.84; S, 5.91.

[0315] (実施例143) 3-アミノ-4-(3-メトキシピペリジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピ
リジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-28)

(143a) 4-(3-メトキシピペリジン-1-イル)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピ
リジン-3-カルボニトリル

3-メトキシピペリジン(J. Med. Chem., 8, 766, (1965))を用いて、実施例11
8(118c)に記載された方法と同様の反応を行い、標記化合物を得た。

褐色粉末

Mp 148-152 °C;

IR (KBr) ν_{max} 2943, 2207, 1622, 1515, 1303, 1250, 1167, 1097, 985, 778 cm^{-1} ;

1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.47-1.62 (2H, m), 1.76-1.83 (1H, m), 1.87-1.93
(1H, m), 3.25 (3H, s), 3.35-3.40 (1H, m), 3.44-3.52 (2H, m), 3.58-3.63 (1H, m),
3.86 (2H, dd, J = 2.4, 13.3 Hz), 6.48 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.44 (1H, d, J = 7.4 Hz),
12.60 (1H, brs);

HRMS m/z calcd for $C_{12}H_{15}ON_3S$ 249.0935, found 249.0919;

MS (FAB) m/z: 250 $[M+H]^+$, 218, 180, 39.

(143b) 3-アミノ-4-(3-メトキシピペリジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン
-2-カルボキサミド

実施例143(143a)で製造した4-(3-メトキシピペリジン-1-イル)-2-チオキ
ソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用いて、実施例5(5c)に記載され
た方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

淡黄色粉末

Mp 182–185 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3412, 3321, 3146, 2936, 1660, 1585, 1502, 1373, 1246, 1099, 977 cm^{-1} ;

^1H NMR(DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 1.49–2.09 (4H, m), 2.81–3.46 (4H, m), 3.32 (3H, s), 3.54–3.58 (1H, m), 6.99 (2H, brs), 7.05 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.09 (2H, brs), 8.44 (1H, d, $J = 5.4$ Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$ 306.1151, found 306.1154;

MS (EI) m/z : 306 [M^+], 274, 256, 229, 218, 202, 176, 175, 148, 147, 105, 104, 58, 41;

Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 54.88; H, 5.92; N, 18.29; S, 10.47. Found: C, 54.81; H, 5.71; N, 18.11, 10.47.

[0316] (実施例144) 3-アミノ-4-[3-(エトキシメチル)ピペリジン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-22)

(144a) tert-ブチル 3-(エトキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシラート

実施例101(101a)に記載された方法に従い、ヨウ化メチルに変えてヨウ化エチルを用いて反応を行い、標記化合物を油状物として得た。収率82%。

IR (neat) ν_{max} 1697, 1423, 1152 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.16–1.27 (1H, m), 1.19 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.38–1.50 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.60–1.66 (1H, m), 1.72–1.83 (2H, m), 2.48–2.91 (2H, m), 3.28 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.41–3.51 (2H, m), 3.80–4.15 (2H, m);

MS (EI) m/z : 243 [M^+], 114, 57, 41.

(144b) 3-(エトキシメチル)ピペリジン

実施例144(144a)で製造したtert-ブチル 3-(エトキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシラート(2.00g, 8.2mmol)のメタノール(4mL)溶液に4N塩酸-1, 4-ジオキサン溶液(8mL)を加えた。室温にて2時間攪拌したのち反応溶液を減圧下濃縮した。得られた残留物を1N水酸化ナトリウム水溶液(20mL)で処理し、水層を塩化メチレン(3x30mL)で抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧下留去することで、1.01g(収率86%)の標記化合物を油状物として得た。

IR (neat) ν_{max} 3310, 1625, 1553, 1270, 1113 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.04–1.15 (1H, m), 1.18 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.39–1.50 (1H, m), 1.60 (1H, br), 1.59–1.83 (3H, m), 2.32 (1H, dd, $J = 10.2, 12.1$ Hz), 2.55 (1H, dt, $J = 3.1, 11.7$ Hz), 2.99 (1H, brd, $J = 12.1$ Hz), 3.12 (1H, brd, $J = 11.7$ Hz), 3.23 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.39–3.50 (2H, m);

MS (EI) m/z : 143 [M^+], 114, 44.

(144c) (2Z)–2–シアノ–3–[3–(エトキシメチル)ピペリジン–1–イル]ブター
2–エンチオアミド

イソブチルアミンに代えて、実施例144(144b)で製造した3–(エトキシメチル)ピペリジンを
用い、実施例5(5a)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。
収率86%。

Mp 146–148 $^{\circ}\text{C}$;

IR (KBr) ν_{max} 3335, 3277, 3142, 2189, 1627, 1542, 1396, 1110 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 1.10 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.26–1.93 (5H, m), 2.27 (3H, s), 2.93 (1H, dd, $J = 10.2, 13.7$ Hz), 3.05–3.12 (1H, m), 3.20–3.30 (2H, m), 3.34–3.46 (2H, m), 3.51–3.62 (2H, m), 8.19 (1H, br), 8.93 (1H, br);

MS (EI) m/z : 267 [M^+], 234, 204;

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{SO}$: C, 58.39; H, 7.92; N, 15.71; S, 11.99. Found: C, 58.40; H, 7.99; N, 15.60; S, 12.06.

(144d) 4–[3–(エトキシメチル)ピペリジン–1–イル]–2–チオキソ–1, 2–ジ
ヒドロピリジン–3–カルボニトリル

実施例5(5b)に記載の方法に従い、実施例144(144c)で製造した(2Z)–2–シアノ–3–[3–(エトキシメチル)ピペリジン–1–イル]ブター2–エンチオアミドを用いて反応を行ない、標記化合物の粗結晶を得た。

Mp 151–154 $^{\circ}\text{C}$;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 1.10 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.26–1.90 (5H, m), 3.08 (1H, dd, $J = 10.2, 13.3$ Hz), 3.19–3.45 (5H, m), 3.91–3.99 (2H, m), 6.45 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.42–7.45 (1H, m), 12.59 (1H, br).

(144e) 3-アミノ-4-[3-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例144(144d)で製造した4-[3-(エトキシメチル)ピペリジン-1-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルの粗結晶を用い、実施例5(5c)に記載の方法に従い反応を行なうことで標記化合物を得た。(2Z)-2-シアノ-3-[3-(エトキシメチル)ピペリジン-1-イル]ブタ-2-エンチオアミドからの収率34%。

Mp 125-126 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3439, 3323, 3174, 1650, 1580, 1501, 1372, 1106 cm^{-1} ;

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 1.01-1.17 (1H, m), 1.08 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.73-1.85 (3H, m), 2.05-2.16 (1H, m), 2.34-2.70 (2H, m), 3.21-3.46 (6H, m), 6.92 (2H, br), 7.00 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.09 (2H, br), 8.41 (1H, d, $J = 5.5$ Hz);

MS (FAB) m/z : 335 $[\text{M} + \text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{SO}_2 \cdot 0.6 \text{H}_2\text{O}$: C, 55.66; H, 6.77; N, 16.23; S, 9.29. Found: C, 55.44; H, 6.63; N, 16.33; S, 9.41.

[0317] (実施例145) 3-アミノ-4-{3-[(2-メトキシエトキシ)メチル]ピペリジン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-112)

(145a) tert-ブチル 3-[(2-メトキシエトキシ)メチル]ピペリジン-1-カルボキシラート

3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシラート(Bioorg. Med. Chem. Lett., 8, (1998), 1595-1600)(215mg, 1mmol)と1-ブロモ-2-メトキシエタン(278mg, 0.19mL, 2mmol)のトルエン(2mL)溶液に、テトラ-*n*-ブチルアンモニウム 硫酸水素塩(68mg, 0.2mmol)と50%水酸化ナトリウム水溶液(1mL)を加え、室温で20時間攪拌した。反応混合物を水(30mL)と酢酸エチル(50mL)で分液し、有機層を飽和食塩水(30mL)で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル、2:1)により精製し177mg(65%)の標記化合物を油状物として得た。

IR (neat) ν_{max} 1695, 1423, 1152 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.14–1.24 (1H, m), 1.38–1.49 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.59–1.66 (1H, m), 1.76–1.85 (2H, m), 2.52–2.85 (2H, m), 3.32 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 3.38 (3H, s), 3.50–3.58 (4H, m), 3.82–4.04 (2H, m);

MS (EI) m/z : 273 [M^+], 172, 114, 57;

Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{NO}_4 \cdot 0.1 \text{H}_2\text{O}$: C, 61.11; H, 9.96; N, 5.09. Found: C, 61.01; H, 9.57; N, 5.13.

(145b) 3-[(2-メトキシエトキシ)メチル]ピペリジン

実施例145(145a)で製造したtert-ブチル 3-[(2-メトキシエトキシ)メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート(0.87g, 3.2mmol)のメタノール(2mL)溶液に4N塩酸-1,4-ジオキサン溶液(3mL)を加え、室温で2時間攪拌した。減圧下で反応混合物を濃縮し得られた残留物に1N水酸化ナトリウム水溶液(10mL)を加え、水層を塩化メチレン(3x30mL)で抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去し、0.51g(92%)の標記化合物を油状物として得た。

IR (neat) ν_{max} 3413, 1626, 1271, 1111 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.05–1.15 (1H, m), 1.40–1.51 (1H, m), 1.62–1.86 (3H, m), 1.76 (1H, br), 2.33 (1H, dd, $J = 9.8, 12.1$ Hz), 2.56 (1H, ddd, $J = 2.7, 11.7, 12.1$ Hz), 3.00 (1H, brd, $J = 12.1$ Hz), 3.14 (1H, brd, $J = 11.7$ Hz), 3.33 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.39 (3H, s), 3.48–3.60 (4H, m);

MS (EI) m/z : 173 [M^+], 114, 44;

Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_2 \cdot 0.2 \text{H}_2\text{O}$: C, 61.12; H, 11.06; N, 7.92. Found: C, 61.15; H, 10.67; N, 7.86.

(145c) 3-アミノ-4-{3-[(2-メトキシエトキシ)メチル]ピペリジン-1-イル}チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例145(145b)で製造した3-[(2-メトキシエトキシ)メチル]ピペリジン(0.50g, 2.9mmol)と(2Z)-2-シアノ-3-エトキシブター-2-エンチオアミド(J. Org. Chem., (1962), 27, 2433–2439)(0.41g, 2.4mmol)をエタノール(3mL)に混合し室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮して得られた残留物をトルエン(8mL)に溶解し、N,N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(0.86g

, 0.96mL, 7.2mmol)を加え、加熱還流下30分間攪拌した。減圧下に溶媒を留去したのち、残留物に1N水酸化ナトリウム水溶液(8mL)を加え、混合物を加熱還流下に1時間攪拌した。冷却後、反応混合物を水とエーテルで分液した。得られた水層を1N塩酸(8mL)で中和し、酢酸エチル(2x50mL)で抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去した。残留物をN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)に溶解し、2-クロロアセタミド(0.15g, 1.6mmol)と8N水酸化ナトリウム水溶液(0.5mL)を加え室温で1時間攪拌した。反応混合物に水(50mL)を加え、酢酸エチル(2x50mL)で抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(100%酢酸エチル)により精製し0.25g(収率28%)の標記化合物を得た。

Mp 138-139 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3433, 3323, 3178, 1651, 1579, 1501, 1372, 1088 cm^{-1} ;

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 1.00-1.15 (1H, m), 1.73-1.83 (3H, m), 2.07-2.16 (1H, m), 2.31-2.70 (2H, m), 3.21 (3H, s), 3.25-3.53 (8H, m), 6.92 (2H, br), 7.00 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.09 (2H, br), 8.41 (1H, d, J = 5.5 Hz);

MS (FAB) m/z: 365 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

- [0318] (実施例146) 3-アミノ-4-{3-[(2-エトキシエトキシ)メチル]ピペリジン-1-イル}チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-123)
(146a) tert-ブチル 3-[(2-エトキシエトキシ)メチル]ピペリジン-1-カルボキシラート

実施例101(101a)に記載の方法に従い、ヨウ化メチルに代えて2-ブロモエチルエチルエーテルを用いて反応を行い、標記化合物を油状物として得た。収率56%。

IR (neat) ν_{\max} 1696, 1423, 1152 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.14-1.25 (1H, m), 1.21 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.37-1.51 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.60-1.67 (1H, m), 1.75-1.86 (2H, m), 2.50-2.86 (2H, m), 3.30-3.37 (2H, m), 3.54 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.50-3.67 (4H, m), 3.84-4.08 (2H, m);

MS (FAB) m/z : 288 $[M + H]^+$.

(146b) 3-[(2-メトキシエトキシ)メチル]ピペリジン

実施例146(146a)で製造したtert-ブチル 3-[(2-エトキシエトキシ)メチル]ピペリジン-1-カルボキシラートを用い、実施例144(144b)に記載の方法に従い反応を行ない標記化合物を油状物として得た。収率92%。

IR (neat) ν_{\max} 3410, 1640, 1273, 1114 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.05-1.15 (1H, m), 1.21 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.40-1.51 (1H, m), 1.62-1.85 (3H, m), 1.75 (1H, br), 2.33 (1H, dd, $J = 10.0, 12.0$ Hz), 2.56 (1H, dt, $J = 3.0, 12.0$ Hz), 3.01 (1H, brd, $J = 12.0$ Hz), 3.15 (1H, brd, $J = 12.0$ Hz), 3.27-3.83 (2H, m), 3.54 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.51-3.62 (4H, m);

MS (EI) m/z : 187 $[M]^+$, 114, 44.

(146c) 4-{3-[(2-エトキシエトキシ)メチル]ピペリジン-1-イル}-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

実施例146(146b)で製造した3-[(2-エトキシエトキシ)メチル]ピペリジン(0.48g, 2.6mmol)と(2Z)-2-シアノ-3-エトキシブタ-2-エンチオアミド(J. Org. Chem., (1962), 27, 2433-2439)(0.40g, 2.3mmol)をエタノール(5mL)に混合し室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮して得られた残留物をトルエン(5mL)に溶解し、N,N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(0.82g, 0.92mL, 6.9mmol)を加え、加熱還流下30分間攪拌した。減圧下に溶媒を留去したのち、残留物に1N水酸化ナトリウム水溶液(5mL)を加え、混合物を加熱還流下に1時間攪拌した。冷却後、反応混合物を水(10mL)とエーテル(50mL)で分液した。得られた水層を1N塩酸(5mL)で中和し、酢酸エチル(2x50mL)で抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール=30:1)により精製し、0.10g(収率13%)の標記化合物を得た。

Mp 119-123 $^{\circ}\text{C}$;

IR (KBr) ν_{\max} 2213, 1625, 1552, 1525, 1250, 1120, 1111 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 1.09 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.26-1.94 (5H, m), 3.09

(1H, dd, J = 9.8, 13.3 Hz), 3.20–3.52 (9H, m), 3.92–4.00 (2H, m), 6.47 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.43–7.47 (1H, m), 12.63 (1H, br);

MS (FAB) m/z: 322 [M + H]⁺;

Anal. Calcd for C₁₆H₂₃N₃SO₂: C, 59.78; H, 7.21; N, 13.07; S, 9.98. Found: C, 59.72; H, 7.10; N, 13.09; S, 9.87.

(146d) 3-アミノ-4-{3-[(2-エトキシエトキシ)メチル]ピペリジン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例146(146c)で製造した4-{3-[(2-エトキシエトキシ)メチル]ピペリジン-1-イル}-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル(100mg, 0.31mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(1mL)に溶解し、2-クロロアセタミド(38mg, 0.40mmol)と8N水酸化ナトリウム水溶液(0.1mL)を加え室温で1時間攪拌した。反応混合物に水(30mL)を加え、酢酸エチル(2x50mL)で抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残留物をエタノール(2mL)から再結晶し、62mg(収率53%)の標記化合物を得た。

Mp 117–118 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3434, 3323, 3180, 1650, 1579, 1501, 1371, 1118 cm⁻¹;

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 1.00–1.15 (1H, m), 1.06 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.70–1.87 (3H, m), 2.06–2.19 (1H, m), 2.30–2.70 (2H, m), 3.41 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.25–3.54 (8H, m), 6.94 (2H, br), 7.02 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.10 (2H, br), 8.44 (1H, d, J = 5.5 Hz);

MS (FAB) m/z: 379 [M + H]⁺;

Anal. Calcd for C₁₈H₂₆N₄SO₃•0.3 H₂O: C, 56.32; H, 6.98; N, 14.59; S, 8.35. Found: C, 56.16; H, 6.69; N, 14.72; S, 8.36.

[0319] (実施例147) 3-アミノ-4-[(3S)-3-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-21)

(147a) tert-ブチル (3S)-3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシラート

(S)－ニペコチン酸エチル D－酒石酸塩(15.72g, 51.2mmol)とトリエチルアミン(17.08g, 23.5mL, 168.8mmol)のテトラヒドロフラン(100mL)懸濁液に、氷冷下、ジ－tert－ブチルジカーボナート(11.73g, 53.7mmol)のテトラヒドロフラン(50mL)溶液を30分で滴下した。反応液を室温に昇温し、さらに15時間攪拌した。不溶物を濾過により除去して得られたろ液を減圧下濃縮した。残留物を酢酸エチル(200mL)に溶解し、水(50mL)、1N塩酸(50mL)および飽和重曹水(50mL)で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去して得られた残留物をテトラヒドロフラン(50mL)に溶解した。この溶液を、水素化アルミニウムリチウム(1.94g, 51.2mmol)のテトラヒドロフラン(150mL)懸濁液に、氷冷下、30分間で滴下した。滴下終了後、反応液を室温に昇温し、さらに室温で1時間攪拌した。反応容器を氷浴上に移し、反応液に少量の酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、さらに室温で1時間攪拌した。混合物に酢酸エチルを加えデカンテーション(3x100mL)により不溶物を除去した。得られた有機層を濃縮し、残留物に水(100mL)を加え酢酸エチル(2X100mL)で抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去して得た粗結晶(10.77g)を酢酸エチルとヘキサン(1:5)の混合溶媒から再結晶し、9.03g(収率82%)の標記化合物を得た。

Mp 94–97 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3489, 3466, 1674, 1434, 1154 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.20–1.35 (1H, m), 1.35–1.50 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.58–1.83 (3H, m), 2.12 (1H, br), 2.75–3.24 (2H, m), 3.50 (2H, brs), 3.40–3.90 (2H, m);

MS (EI) m/z: 215 [M^+], 57.

Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: C, 61.37; H, 9.83; N, 6.51. Found: C, 61.30; H, 9.75; N, 6.48;

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +18.6° (C = 1.11, EtOH).

(147b) (3S)－3－(メキシメチル)ピペリジン 塩酸塩

水素化ナトリウム(55%油性, 3.89g, 89mmol)をヘキサン(3x10mL)で洗浄したのち、N,N－ジメチルホルムアミド(80mL)に懸濁し、0°Cにて、ヨウ化メチル(14

. 47g, 6.35mL, 102mmol)を加え、引き続き、実施例147(147a)で製造したtert-ブチル (3S)-3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(18.28g, 85mmol)のテトラヒドロフラン(80mL)溶液を30分かけて滴下した。反応混合物を室温に昇温し、さらに室温で終夜攪拌した。反応液に水(200mL)を加え、水層を酢酸エチル(2x150mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(50mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をメタノール(50mL)に溶解し、4N塩酸-1,4-ジオキサン溶液(50mL)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌後、減圧下で濃縮した。残留物に酢酸エチル(50mL)を加えて懸濁し、結晶を濾過後さらに酢酸エチルで洗浄し、12.45g(88%)の標記化合物を得た。

Mp 197-199 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 2944, 1591, 1450, 1129, 1097, 964 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 1.14-1.25 (1H, m), 1.59-1.78 (3H, m), 1.97-2.08 (1H, m), 2.55-2.61 (1H, m), 2.66-2.76 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.14-3.26 (4H, m), 8.85-9.15 (2H, br);

MS (EI) m/z: 129 [M^+], 114;

$[\alpha]_D^{20}$: -12.1° (C = 1.02, MeOH).

(147c) (2Z)-2-シアノ-3-[(3S)-3-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル]ブター-2-エンチオアミド

実施例147(147b)で製造した(3S)-3-(メトキシメチル)ピペリジン 塩酸塩(10.76g, 65mmol)に1N水酸化ナトリウム水溶液(150mL)を加え、塩化メチレン(3x100mL)で水層を抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた(3S)-3-(メトキシメチル)ピペリジンの粗生成物(7.56g)をエタノール(120mL)に溶解し、(2Z)-2-シアノ-3-エトキシブター-2-エンチオアミド(J. Org. Chem., (1962), 27, 2433-2439)(9.47g, 56mmol)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、析出した結晶をろ過、エタノールで洗浄し、標記化合物(収率84%)を得た。

Mp 149-151 °C.

(147d) 4-[(3S)-3-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル]-2-チオキソ-1

, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

実施例147(147c)で製造した(2Z)-2-シアノ-3-[(3S)-3-(メキシメチル)ピペリジン-1-イル]ブター-2-エンチオアミド(7.83g, 31mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(4.04g, 4.5mL, 34mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(60mL)に溶解し、室温で3時間、さらに60℃で2時間攪拌した。反応液に飽和食塩水(150mL)を加え、水層を塩化メチレン(4x100mL)で抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール=15:1)を用いて精製し、2.42g(収率30%)の標記化合物を得た。

Mp 176-177 °C.

(147e) 3-アミノ-4-[(3S)-3-(メキシメチル)ピペリジン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例147(147d)で製造した4-[(3S)-3-(メキシメチル)ピペリジン-1-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用いて、実施例5(5c)に記載された方法に準じて標記化合物を合成した。収率85%。

Mp 194-196 °C;

$[\alpha]_D^{20}$: +61.3° (C = 0.90, MeOH).

[0320] (実施例148) 3-アミノ-4-{(3S)-[(2-メキシエトキシ)メチル]ピペリジン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩(例示化合物番号1-112)

実施例147(147a)で製造したtert-ブチル (3S)-3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシラートを用い、実施例145に記載の方法に従い反応を行なった。得られた3-アミノ-4-{(3S)-[(2-メキシエトキシ)メチル]ピペリジン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(410mg, 1.1mmol)をエタノール(5mL)に溶解し、1N塩酸(3mL)を加えた。混合物を減圧下濃縮して得られた残留物をエタノールで洗浄し、320mg(71%)の標記化合物を黄色固体として得た。

Mp 183-188 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 1647, 1608, 1104 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 1.17–1.28 (1H, m), 1.68–1.83 (3H, m), 2.02–2.12 (1H, m), 2.78–3.05 (2H, m), 3.22 (3H, s), 3.27–3.63 (8H, m), 7.11 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.24 (2H, br), 8.45 (1H, d, $J = 5.5$ Hz);

MS (FAB) m/z : 365 $[\text{M} + \text{H}]^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{SO}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0.1 \text{H}_2\text{O}$: C, 50.70; H, 6.31; N, 13.91; S, 7.96; Cl, 8.80. Found: C, 50.53; H, 6.16; N, 13.81; S, 8.08; Cl, 8.96;

$[\alpha]_D^{20}$: +82.3° ($C = 1.00$, MeOH).

[0321] (実施例149) 3-アミノ-4-[(3S)-3-[(3-メトキシプロポキシ)メチル]ピペリジン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド (例示化合物番号1-115)

(149a) tert-ブチル (3S)-3-[(3-メトキシプロポキシ)メチル]ピペリジン-1-カルボキシラート

実施例147(147a)で製造したtert-ブチル (3S)-3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシラートを用い、1-ブロモ-2-メトキシエタンの代わりに1-ブロモ-3-メトキシプロパンを使用して、実施例145(145a)に記載の方法に従い反応を行ない、標記化合物を油状物として得た。収率63%。

IR (neat) ν_{max} 1696, 1423, 1152, 1119 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.13–1.25 (1H, m), 1.33–1.50 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.59–1.67 (1H, m), 1.72–1.85 (4H, m), 2.54–2.62 (1H, m), 2.75–2.82 (1H, m), 3.22–3.29 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.42–3.50 (2H, m), 3.45 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.86–4.02 (2H, m);

MS (FAB) m/z : 288 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 232, 188;

Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{NO}_4$: C, 62.69; H, 10.17; N, 4.87. Found: C, 62.79; H, 9.89; N, 4.91.

(149b) (3S)-3-[(3-メトキシプロポキシ)メチル]ピペリジン

実施例149(149a)で製造したtert-ブチル (3S)-3-[(3-メトキシプロポキシ)メチル]ピペリジン-1-カルボキシラートを用い、実施例144(144b)に記載の方

法に従い反応を行なって、標記化合物を油状物として得た。収率92%。

IR (neat) ν_{max} 3316, 1621, 1555, 1119 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.05–1.15 (1H, m), 1.39–1.50 (1H, m), 1.62 (1H, br), 1.62–1.68 (1H, m), 1.70–1.85 (4H, m), 2.33 (1H, dd, $J = 9.8, 11.7$ Hz), 2.54 (1H, dt, $J = 3.1, 11.7$ Hz), 2.99 (1H, brd, $J = 11.7$ Hz), 3.11 (1H, brd, $J = 11.7$ Hz), 3.19–3.26 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.41–3.50 (4H, m);

MS (EI) m/z : 188 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 172, 114, 99;

Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot 0.1 \text{H}_2\text{O}$: C, 63.52; H, 11.30; N, 7.41. Found: C, 63.70; H, 11.23; N, 7.36.

(149c) 4-{(3S)-3-[(3-メトキシプロポキシ)メチル]ピペリジン-1-イル}-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

実施例149(149b)で製造した(3S)-3-[(3-メトキシプロポキシ)メチル]ピペリジン(2.05g, 10.7mmol)と(2Z)-2-シアノ-3-エトキシブター-2-エンチオアミド(J. Org. Chem., (1962), 27, 2433–2439)(1.77g, 10.4mmol)をエタノール(30mL)に混合し、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮して得られた残留物をN,N-ジメチルホルムアミド(30mL)に溶解し、N,N-ジメチルホルムアミド/ジメチルアセタール(1.30g, 1.45mL, 10.9mmol)を加え、室温で1時間、さらに60℃で1時間攪拌した。冷却後、反応混合物に飽和食塩水(200mL)を加え、水層を酢酸エチル(3x100mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水(100mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール=15:1)により精製し、0.54g(収率16%)の標記化合物を得た。

Mp 137–140 °C;

IR (KBr) ν_{max} 2212, 1623, 1552, 1522, 1250, 1115 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 1.27–1.37 (1H, m), 1.49–1.60 (1H, m), 1.69–1.93 (5H, m), 3.09 (1H, dd, $J = 10.2, 12.5$ Hz), 3.22 (3H, s), 3.20–3.45 (7H, m), 3.92–4.02 (2H, m), 6.47 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 12.62 (1H, br);

MS (EI) m/z: 321 [M⁺], 306, 218;

Anal. Calcd for C₁₆H₂₃N₃O₂S: C, 59.78; H, 7.21; N, 13.07; S, 9.98. Found: C, 59.99; H, 7.15; N, 13.13; S, 9.96.

(149d) 3-アミノ-4-[(3S)-3-[(3-メトキシプロポキシ)メチル]ピペリジン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例149(149c)で製造した4-[(3S)-3-[(3-メトキシプロポキシ)メチル]ピペリジン-1-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用いて、実施例5(5c)に記載された方法に従い反応を行ない、標記化合物を得た。収率72%。

Mp 123-124 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3421, 3324, 3154, 1656, 1580, 1372, 1111 cm⁻¹;

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 1.01-1.16 (1H, m), 1.66-1.73 (2H, m), 1.74-1.82 (3H, m), 2.07-2.17 (1H, m), 2.35-2.67 (2H, m), 3.17 (3H, s), 3.23-3.45 (8H, m), 6.92 (2H, br), 7.00 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.08 (2H, br), 8.41 (1H, d, J = 5.5 Hz);

MS (FAB) m/z: 379 [M + H]⁺;

Anal. Calcd for C₁₈H₂₆N₄SO₃: C, 57.12; H, 6.92; N, 14.80; S, 8.47. Found: C, 56.94; H, 6.77; N, 14.68; S, 8.42;

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +79.2° (C = 1.16, MeOH).

[0322] (実施例150) 3-アミノ-4-[(3S)-3-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル]-6-メチルチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-68)
(150a) {1-[(3S)-3-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル]エチリデン}マロノニトリル

実施例75(75a)で製造した(1-エトキシエチリデン)マロノニトリル(136mg, 1mmol)のメタノール(5ml)溶液に実施例147(147b)で製造した(3S)-3-(メトキシメチル)ピペリジン 塩酸塩(166mg, 1mmol)及びトリエチルアミン(139 μ l, 1mmol)を加え15時間室温で攪拌した。反応液を濃縮し、反応液に酢酸エチル(10ml)を加え、水(10ml)にて2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝1：1）を用いて精製し、標記目的化合物（169mg, 収率77%）を得た。

淡黄色液体

IR (KBr) ν_{max} 2933, 2206, 1563, 1417, 1110, 967, 616 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.39–1.49 (1H, m), 1.62–1.72 (1H, m), 1.83–1.99 (3H, m), 2.29 (3H, s), 3.13 (1H, dd, $J = 9.8, 13.3$ Hz), 3.23 (1H, dd, $J = 7.3, 9.3$ Hz), 3.32 (3H, s), 3.31–3.34 (2H, m), 4.01–4.14 (2H, m);

MS (EI) m/z : 219 [M^+], 204, 186, 174, 172, 147, 135, 134, 122, 119, 78, 67, 45, 41, 39.

(150b) {(2E)–3–(ジメチルアミノ)–1–[(3S)–3–(メキシメチル)ピペリジン–1–イル]ブター–2–エニリデン}マロノニトリル

実施例150(150a)で製造した{1–[(3S)–3–(メキシメチル)ピペリジン–1–イル]エチリデン}マロノニトリル(1.13g, 5.2mmol)のキシレン(7ml)溶液にN,N–ジメチルアセトアミド ジメチルアセタール(7ml)を加え3時間加熱還流した。反応液を濃縮して得られた残留物に酢酸エチル(50ml)を加え、有機層を水(50ml)にて2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(100%酢酸エチル)を用いて精製し、標記目的化合物(1.37g, 収率91%)を得た。

黄色ペースト状物質

IR (film) ν_{max} 2929, 2195, 1562, 1508, 1441, 1625, 1127, 1026, 758, 550 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.31–1.39 (1H, m), 1.59–1.68 (1H, m), 1.76–1.90 (3H, m), 2.22 (3H, s), 2.92–2.98 (2H, m), 3.01 (6H, s), 3.27 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.31 (3H, s), 3.90–3.96 (2H, m), 4.37 (1H, s);

MS (EI) m/z : 288 [M^+], 273, 248, 243, 223, 212, 189, 160, 146, 135, 128, 85, 70, 56, 44, 42.

(150c) 2–クロロ–4–[(3S)–3–(メキシメチル)ピペリジン–1–イル]–6–メチルニコチノニトリル

実施例150(150b)で製造した{(2E)–3–(ジメチルアミノ)–1–[(3S)–3–(メ

トキシメチル)ピペリジン-1-イル]ブター-2-エニリデン]マロノニトリル(1.37g, 4.8mmol)のメタノール(15ml)溶液に0℃にて塩化オキサリル(3.5ml, 48mmol)を加え10分間加熱還流した。反応液を濃縮して得られた残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)を加え、水層を酢酸エチル(20ml)で2回抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3:1)を用いて精製し、標記目的化合物(1.00g, 収率75%)を得た。

黄色液体

IR (film) ν_{\max} 2929, 2857, 2218, 1590, 1511, 1449, 1215, 1126, 966, 855, 593 cm^{-1} ;
 ^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.27-1.37 (1H, m), 1.66-1.77 (1H, m), 1.80-1.88 (2H, m), 1.99-2.07 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.90 (1H, dd, $J = 9.08, 12.5$ Hz), 3.10 (1H, dt, $J = 3.1, 11.0$ Hz), 3.25-3.35 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.87-3.94 (2H, m), 6.53 (1H, s);

MS (EI) m/z : 279 [M^+], 264, 246, 234, 232, 197, 194, 180, 168, 152, 142, 116, 115, 90, 71, 67, 45, 41.

(150d) 4-[(3S)-(メキシメチル)ピペリジン-1-イル]-6-メチル-2-チオキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

実施例150(150c)で製造した2-クロロ-4-[(3S)-3-(メキシメチル)ピペリジン-1-イル]-6-メチルニコチノニトリル(1.00g, 3.57mmol)及びチオ尿素(1.36g, 17.9mmol)のエタノール(30ml)溶液を24時間加熱還流した。反応液を濃縮し、水(20ml)を加え、析出した結晶をろ過し、標記目的化合物(0.83g, 収率83%)を得た。

白色粉末

Mp 137-145 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3366, 3267, 3183, 2216, 1618, 1543, 1453, 1310, 1209, 1093, 723, 626 cm^{-1} ;

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 1.26-1.35 (1H, m), 1.52-1.58 (1H, m), 1.73-1.79 (2H, m), 1.83-1.90 (1H, m), 2.22 (3H, s), 2.98 (1H, dd, $J = 10.6, 13.7$ Hz),

3.10–3.18 (1H, m), 3.21–3.24 (2H, m), 3.23 (3H, s), 3.91–3.97 (2H, m), 6.35 (1H, s), 12.55 (1H, brs);

MS (EI) m/z : 277 [M^+], 262, 247, 232, 192, 178, 150, 144, 90, 71, 45.

(150e) 3-アミノ-4-[(3S)-3-(メキシメチル)ピペリジン-1-イル]-6-メチルチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例150(150d)で製造した4-[(3S)-3-(メキシメチル)ピペリジン-1-イル]-6-メチル-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用いて、実施例5(5c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

白色粉末

Mp 124–132 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3439, 3324, 3169, 2924, 1652, 1585, 1546, 1489, 1369, 1122, 1087, 476 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.10–1.19 (1H, m), 1.74–1.93 (3H, m), 2.09 (1H, brs), 2.43–2.48 (1H, m), 2.54–2.59 (1H, m), 2.59 (3H, s), 3.27–3.48 (4H, m), 3.34 (3H, s), 5.23 (2H, brs), 6.75 (1H, s), 6.97 (2H, brs);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$ 335.1542, found 335.1538;

MS (ESI) m/z : 335 [$M+H$] $^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$: C, 54.33; H, 6.86; N, 15.90; S, 9.10. Found: C, 54.85; H, 6.55; N, 16.25; S, 8.74.

$[\alpha]_D^{20}$: +46.9° (C = 1.00, MeOH).

[0323] (実施例151) 3-アミノ-4-{3-[(4-ヒドロキシブトキシ)メチル]ピペリジン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキシアミド(例示化合物番号1-105)
(151a) tert-ブチル 3-{[4-(ベンジルオキシ)ブトキシ]メチル}ピペリジン-1-カルボキシレート

水素化ナトリウム(55%油性, 464mg, 10.6mmol)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(15mL)に懸濁し、tert-ブチル 3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(Bioorg. Med. Chem. Lett., 8, (1998), 1595–1600)(1.91g,

8. 87mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(6mL)溶液を滴下した。室温で1時間攪拌後、ベンジル 3-ブロモブチル エーテル(2. 5mL, 13. 31mmol)のテトラヒドロフラン(9mL)溶液を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)に付し、標記目的化合物(1. 60g, 48%)を無色油状物質として得た。

IR (Liquid film) ν_{\max} 2932, 2856, 1694, 1423, 1366, 1266, 1152, 1115 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500MHz): δ 1.14-1.23 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.60-1.71 (5H, m), 1.73-1.81 (2H, m), 2.58 (1H, br), 2.79 (1H, t, $J=12.2$ Hz), 3.25 (2H, dd, $J=1.7, 6.1$ Hz), 3.38-3.42 (2H, m), 3.49 (2H, t, $J=6.1$ Hz), 3.89 (2H, d, $J=13.2$ Hz), 3.98 (1H, dd, $J=5.5, 11.0$ Hz), 4.50 (2H, s), 7.26-7.30 (2H, m), 7.32-7.35 (3H, m);

MS(FAB) m/z : 378 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

(151b) tert-ブチル 3-[(4-ヒドロキシブトキシ)メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例151(151a)で製造したtert-ブチル 3-[[4-(ベンジルオキシ)ブトキシ]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート(1. 71g, 4. 53mmol)をエタノール(10 mL)に溶解し、水酸化パラジウム(200mg)を加えて、室温、常圧水素雰囲気下、2時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、減圧下、溶媒を留去して、標記目的化合物(1. 30g, 収率100%)を油状物質として得た。

IR (Liquid film) ν_{\max} 3741, 2976, 2935, 2859, 1745, 1694, 1426, 1268, 1242, 1154 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.16-1.25 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.40-1.50 (2H, m), 1.60-1.69 (5H, m), 1.75-1.82 (2H, m), 2.78-2.84 (1H, m), 3.29 (2H, d, $J=6.3$ Hz), 3.41-3.47 (2H, m), 3.64 (2H, t, $J=5.7$ Hz), 3.81-3.91 (2H, br), 3.97 (1H, dd, $J=5.5, 11.0$ Hz);

MS(FAB) m/z : 288 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

(151c) 4-(ピペリジン-3-イルメトキシ)ブチル アセタート

実施例(151b)で製造したtert-ブチル 3-[(4-ヒドロキシブトキシ)メチル]ピペリジン-1-カルボキシラート(775mg, 2.70mmol)に4N塩酸-酢酸エチル溶液(5mL)を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去して得られた残留物に塩化メチレンと1N水酸化ナトリウム水溶液を加えて分液した。得られた有機層を、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去して、標記目的化合物(516mg, 83%)を油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$: δ 1.06-1.15 (1H, m), 1.41-1.51 (1H, m), 1.59-1.85 (8H, m), 2.05 (3H, s), 2.33 (1H, dd, $J=10.0, 12.2$ Hz), 2.55 (1H, dt, $J=2.9, 12.2$ Hz), 3.00 (1H, d, $J=11.7$ Hz), 3.12 (1H, d, $J=10.7$ Hz), 3.22-3.24 (2H, m), 3.38-3.43 (2H, m), 4.08 (2H, t, $J=6.6$ Hz);

MS(FAB) m/z : 230 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

(151d) 4-([1-(3-シアノ-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]メトキシ)ブチルアセタート

実施例151(151c)で製造した4-(ピペリジン-3-イルメトキシ)ブチルアセタート(504mg, 2.20mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(2mL)に溶解し、(2Z)-2-シアノ-3-エトキシブター-2-エンチオアミド(J. Org. Chem., (1962), 27, 2433-2439)(299mg, 1.76mmol)を加え、室温で30分攪拌した。反応液に、N, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(294 μL , 2.20mmol)を加え、室温で一晩攪拌し、その後80°Cで1時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加えて希釈し、酢酸エチルを用いて抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール=40:1~20:1)を用いて精製し、標記化合物を主成分とする油状物質(135mg)を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 1.36-1.44 (1H, m), 1.57-1.74 (6H, m), 1.83-1.91 (2H, m), 2.05 (3H, s), 3.09 (1H, dd, $J=10.0, 13.1$ Hz), 3.25-3.45 (7H, m), 4.08 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 6.29 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.27 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 11.9 (1H, br).

(151e) 3-アミノ-4-{3-[(4-ヒドロキシブトキシ)メチル]ピペリジン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキシアミド

実施例151(151d)で製造した4-([1-(3-シアノ-2-チオキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]メキシ)ブチルアセタート(134mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(1.5mL)に溶解し、2-クロロアセトアミド(44.8mg, 0.479mmol)および8N水酸化ナトリウム水溶液(0.3mL)を加え、室温で一晩攪拌した。反応終了後、水を加えて反応液を希釈し、酢酸エチルを用いて抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。残留物を薄層クロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール=10:1)を用いて精製し、標記目的化合物(42.2mg, 4-(ピペリジン-3-イルメキシ)ブチルアセタートからの収率30%)を淡黄色の固体として得た。

Mp 140-141 °C;

IR (KBr) ν_{\max} 3436, 3325, 3183, 2933, 2859, 1651, 1581, 1501, 1373, 1347 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500MHz): δ 1.09-1.18 (1H, m), 1.64-1.69 (4H, m), 1.76-1.84 (1H, m), 1.86-1.94 (2H, br), 2.08-2.17 (1H, m), 2.35 (1H, br s), 2.41 (1H, t, J=11.2 Hz), 2.64 (1H, t, J=10.5 Hz), 3.28-3.34 (1H, m), 3.36-3.51 (4H, m), 3.52-3.58 (1H, m), 3.64 (2H, d, J=2.4 Hz), 5.32 (2H, br s), 6.89 (1H, d, J=5.4 Hz), 6.98 (2H, br s), 8.46 (1H, d, J=5.4 Hz);

MS(FAB) m/z: 379 $[\text{M} + \text{H}]^+$;

Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 3/10\text{H}_2\text{O}$: C, 56.32; H, 6.98; N, 14.59; S, 8.35. Found C, 56.33; H, 6.71; N, 14.60; S, 8.31.

- [0324] (実施例152) 3-アミノ-4-{3-[(3-ヒドロキシプロポキシ)メチル]ピペリジン-1-イル}チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシアミド(例示化合物番号1-102)
(152a) ベンジル 3-{[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]メチル}ピペリジン-1-カルボキシラート

実施例151(151a)に記載された方法に従い、tert-ブチル 3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシラートの代わりにベンジル 3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシラート(Arch. Pharm. (Weinheim Ger.), 323, 1990, 9-12) (2.03g, 8.14mmol)を、ベンジル 3-ブロモブチルエーテルの代わりにベンジル 4-ブロモプロピルエーテルを用いて反応を行ない、標記目的化合物(

538mg, 収率17%)を油状物質として得た。

IR (Liquid film) ν_{max} 3462, 2932, 2859, 1699, 1433, 1262, 1237, 1113 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.14–1.24 (1H, m), 1.45 (1H, br s), 1.60–1.68 (1H, m), 1.71–1.80 (2H, m), 1.85 (2H, qu, $J=6.3$ Hz), 2.64 (1H, br d), 2.81–2.88 (1H, m), 3.25 (2H, d, $J=5.5$ Hz), 3.43–3.49 (2H, m), 3.51–3.57 (2H, m), 3.98 (1H, dt, $J=3.9, 12.9$ Hz), 4.06 (1H, br s), 4.47 (2H, s), 5.10 (2H, d, $J=3.9$ Hz), 7.23–7.35 (10H, m);

MS(FAB) m/z : 398 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

(152b) ベンジル 3- {[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]メチル}ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例152(152a)で製造したベンジル 3- {[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]メチル}ピペリジン-1-カルボキシレート(1.90g, 4.78mmol)をエタノール(3mL)に溶解し、10%パラジウム-炭素(180mg)を加えて、室温、常圧水素雰囲気下、1.5時間攪拌した。反応終了後に反応液をセライトろ過し、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣(1.24g)を塩化メチレン(7mL)に溶解し、ジ-tert-ブチルジカーボナート(1.28mL, 5.57mmol)を加え、室温、窒素雰囲気下、2.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)を用いて精製し、標記目的化合物(1.62g, 収率95%)を油状物質として得た。

IR (Liquid film) ν_{max} 2975, 2931, 2858, 1694, 1424, 1366, 1267, 1242, 1179, 1118 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.12–1.26 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.60–1.66 (1H, m), 1.71–1.80 (2H, m), 1.84–1.90 (2H, qu, $J=6.3$ Hz), 2.57 (1H, br), 2.77 (1H, t, $J=11.4$ Hz), 3.25 (2H, m), 3.45–3.51 (2H, m), 3.55 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 3.88 (2H, dt, $J=3.7, 12.5$ Hz), 3.97 (1H, br), 4.49 (2H, s), 7.24–7.28 (2H, m), 7.30–7.32 (3H, m);

MS(FAB) m/z : 364 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

(152c) tert-ブチル 3- [(3-ヒドロキシプロポキシ)メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例152(152b)で製造したベンジル 3-{{3-(ベンジルオキシ)プロポキシ}メチル}ピペリジン-1-カルボキシラート(1.61g, 4.43mmol)を用いて、実施例151(151b)に記載された方法に従い反応を行ない、標記目的化合物(1.17g, 収率96%)を無色固体として得た。

Mp 78 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3466, 2974, 2938, 2861, 1679, 1473, 1438, 1272, 1156, 1121 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.18-1.27 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.56-1.66 (1H, m), 1.67-1.83 (5H, m), 2.36 (1H, br), 2.78 (2H, br), 2.92 (1H, br), 3.26-3.33 (2H, m), 3.54-3.63 (2H, m), 3.77 (2H, br), 3.86 (1H, d, $J=12.1$ Hz);

MS(FAB) m/z : 274 $[\text{M} + \text{H}]^+$;

Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{NO}_4 \cdot 1/10\text{H}_2\text{O}$: C, 61.11; H, 9.96; N, 5.09. Found C, 61.05; H, 10.03; N, 4.99.

(152d) 3-(ピペリジン-3-イルメトキシ)プロピル アセタート

実施例152(152c)で製造したtert-ブチル 3-{{3-(ヒドロキシプロポキシ)メチル}ピペリジン-1-カルボキシラート(932mg, 3.41mmol)を用いて、実施例151(151c)に記載された方法に従い反応を行ない、標記目的化合物(655mg, 収率89%)を油状物質として得た。

IR (Liquid film) ν_{max} 3315, 2930, 2856, 1739, 1368, 1244, 1125, 1052 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500MHz): δ 1.06-1.15 (1H, m), 1.41-1.51 (1H, m), 1.62-1.69 (1H, m), 1.72-1.85 (3H, m), 1.86-1.91 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.33 (1H, t, $J=11.3$ Hz), 2.55 (1H, t, $J=12.1$ Hz), 3.00 (1H, d, $J=12.1$ Hz), 3.11 (1H, d, $J=11.3$ Hz), 3.24 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 3.44-3.48 (2H, m), 4.15 (2H, t, $J=6.4$ Hz);

MS(EI) m/z : 215 M^+ .

(152e) 4-([1-(3-シアノ-2-チオキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]メトキシ)プロピルアセタート

実施例152(152d)で製造した3-(ピペリジン-3-イルメトキシ)プロピル アセタート(640mg, 2.97mmol)を用いて、実施例151(151d)に記載した方法に従い反応を行なって、標記化合物を主成分とする油状物質(234mg)を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) : \delta$ 1.35-1.46 (1H, m), 1.57-1.74 (4H, m), 1.83-1.92 (2H, m), 2.05 (3H, s), 3.09 (1H, dd, $J=9.8, 13.2$ Hz), 3.26-3.50 (7H, m), 4.14 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 6.29 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.27 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 11.9 (1H, br).

(152f) 3-アミノ-4-{3-[(3-ヒドロキシプロポキシ)メチル]ピペリジン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキシアミド

実施例152(152d)で製造した4-([1-(3-シアノ-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]メキシ)プロピルアセタートを用いて、実施例151(151e)に記載された方法に従い反応を行ない、標記目的化合物(109mg, 3-(ピペリジン-3-イルメキシ)プロピルアセタートからの収率10.0%)を淡褐色の固体として得た。

Mp 166-168 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3436, 3325, 3180, 2931, 2859, 1652, 1581, 1501, 1373, 1347 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) : \delta$ 1.09-1.18 (1H, m), 1.76-1.86 (3H, m), 1.86-1.94 (2H, br), 2.08-2.17 (1H, m), 2.31-2.36 (1H, m), 2.42 (1H, t, $J=11.5$ Hz), 2.62 (1H, t, $J=11.5$ Hz), 3.31-3.45 (3H, m), 3.48-3.54 (1H, m), 3.55-3.66 (2H, m), 3.75 (2H, q, $J=5.5$ Hz), 5.33 (2H, br s), 6.86 (1H, d, $J=5.5$ Hz), 6.93 (2H, br s), 8.44 (1H, d, $J=5.5$ Hz);

MS(FAB) m/z : 365 $[\text{M} + \text{H}]^+$;

Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5\text{S} \cdot 4/5\text{H}_2\text{O} : \text{C}, 53.89; \text{H}, 6.81; \text{N}, 14.79; \text{S}, 8.46$. Found $\text{C}, 53.93; \text{H}, 6.51; \text{N}, 14.76; \text{S}, 8.22$.

[0325] (実施例153) 3-アミノ-4-[3-(3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキシアミド(例示化合物番号1-96)

(153a) 3-ピペリジン-3-イルプロピルアセタート

J. Med. Chem., (1996), 41, 2709-2719に記載された方法を参考に合成したtert-ブチル 3-(3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-1-カルボキシラート(626 mg, 2.57 mmol)を用いて、実施例151(151c)に記載された方法に従い反応を行ない、標記目的化合物(400mg, 収率84%)を油状物質として得た。

IR (Liquid film) ν_{max} 3321, 2930, 2852, 1738, 1547, 1451, 1367, 1244, 1051, 1037

cm⁻¹;

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : δ 0.96-1.06 (1H, m), 1.15-1.28 (2H, m), 1.35-1.49 (2H, m), 1.53-1.70 (4H, m), 1.78-1.86 (1H, m), 2.04 (3H, s), 2.23 (1H, t, J=11.0 Hz), 2.52 (1H, dt, J=2.7, 12.0 Hz), 2.97-3.04 (2H, m), 4.03 (2H, t, J=6.9 Hz);

MS(FAB) m/z: 186 [M + H]⁺.

(153b) 3-[1-(3-シアノ-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]プロピルアセタート

実施例153(153a)で製造した3-ピペリジン-3-イルプロピルアセタート(400 mg, 2.16mmol)を用い、実施例151(151d)に記載された方法に従い反応を行ない、標記化合物を主成分とする油状物質(80mg)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : δ 1.19-1.42 (3H, m), 1.63-1.77 (4H, m), 1.84-1.92 (1H, m), 2.19-2.01 (1H, m), 2.05 (3H, s), 2.85 (1H, dd, J=10.6, 13.2 Hz), 3.12-3.19 (1H, m), 4.05 (2H, dt, J=2.0, 6.5 Hz), 4.12 (2H, t, J=12.5 Hz), 6.25 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.29 (1H, d, J=7.4 Hz), 12.2 (1H, br).

(153c) 3-アミノ-4-[3-(3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキシアミド

実施例153(153b)で製造した3-[1-(3-シアノ-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]プロピルアセタートを用い、実施例151(151e)に記載された方法に従い反応を行ない、標記目的化合物(68.0mg, 3-ピペリジン-3-イルプロピルアセタートからの収率9.4%)を黄色アモルファスとして得た。

IR (KBr) ν_{max} 3440, 3326, 3189, 2931, 2852, 1648, 1581, 1502, 1373, 1346 cm⁻¹;

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : δ 0.98-1.08 (1H, m), 1.30-1.36 (2H, m), 1.54-1.82 (4H, m), 1.84-2.03 (3H, m), 2.28 (1H, t, J=11.2 Hz), 2.62 (1H, t, J=11.2 Hz), 3.38 (2H, t, J=9.6 Hz), 3.65 (2H, t, J=6.3 Hz), 5.52 (2H, br s), 6.84 (1H, d, J=5.1 Hz), 6.97 (2H, br s), 8.41 (1H, d, J=5.1 Hz);

MS(FAB) m/z: 335 [M + H]⁺.

[0326] (実施例154) 3-アミノ-4-[3-(3-メトキシプロピル)ピペリジン-1-イル]チ

エノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキシアミド(例示化合物番号1-109)

(154a) tert-ブチル 3-(3-メトキシプロピル)ピペリジン-1-カルボキシラート
tert-ブチル 3-(3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-1-カルボキシラート(J. Med. Chem., (1996), 41, 2709-2719) (617mg, 2.54mmol)を、テトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、水素化ナトリウム(55%油性, 230mg, 5.27mmol)を加え、窒素雰囲気下、室温で30分攪拌した。反応液にヨウ化メチル(0.60mL, 9.64mmol)を加え、室温で30分攪拌した。さらに水素化ナトリウム(200mg, 4.58mmol)およびヨウ化メチル(1.2mL, 19.2mmol)を反応液に追加し、室温で1時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)を用いて精製し、標記目的化合物(618mg, 収率95%)を油状物質として得た。

IR (Liquid film) ν_{\max} 2976, 2933, 2856, 1696, 1423, 1366, 1267, 1241, 1177, 1150 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500MHz): δ 1.02-1.11 (1H, m), 1.18-1.32 (2H, m), 1.36-1.49 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.57-1.66 (3H, m), 1.77-1.86 (1H, m), 2.30-2.60 (1H, br), 2.74 (1H, t, $J=11.7$ Hz), 3.33 (3H, s), 3.36 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.92 (1H, d, $J=12.7$ Hz), 3.80-4.10 (1H, br);

MS(EI) m/z : 257 M^+ .

(154b) 3-(3-メトキシプロピル)ピペリジン

実施例154(154a)で製造したtert-ブチル 3-(3-メトキシプロピル)ピペリジン-1-カルボキシラート(607mg, 2.36mmol)を用い、実施例151(151c)に記載された方法に従い反応を行ない、標記目的化合物(362mg, 収率98%)を油状物質として得た。

IR (Liquid film) ν_{\max} 3401, 3311, 2929, 2852, 2737, 1645, 1543, 1451, 1274, 1118 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 0.96-1.06 (1H, m), 1.13-1.28 (2H, m), 1.35-1.49 (2H, m), 1.53-1.67 (3H, m), 1.79-1.86 (2H, m), 2.22 (1H, t, $J=11.0$ Hz), 2.51 (1H,

dt, $J=2.5, 11.8$ Hz), 2.96–3.06 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.34 (2H, t, $J=6.7$ Hz);

MS(FAB) m/z : 158 $[M + H]^+$.

(154c) 4-[3-(3-メトキシプロピル)ピペリジン-1-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

実施例154(154b)で製造した3-(3-メトキシプロピル)ピペリジン(355mg, 2.26mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(2mL)に溶解し、(2Z)-2-シアノ-3-エトキシブター-2-エンチオアミド(J. Org. Chem., (1962), 27, 2433–2439) (312mg, 1.83mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に、N, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(266 μ L, 1.99mmol)を加え、室温で一晩攪拌したのち、水を加えて希釈し、水層を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=30:1~20:1)および薄層クロマトグラフィー(100%酢酸エチル)を用いて精製し、標記目的化合物(59.6mg, 収率9.0%)を黄色アモルファス物質として得た。

IR (KBr) ν_{\max} 3115, 2935, 2854, 2209, 1624, 1552, 1519, 1310, 1250, 1116 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.18–1.28 (1H, m), 1.29–1.40 (2H, m), 1.55–1.75 (4H, m), 1.83–1.90 (1H, m), 1.94–2.02 (1H, m), 2.85 (1H, dd, $J=10.8, 13.1$ Hz), 3.14–3.21 (1H, m), 3.33 (3H, s), 3.36–3.41 (2H, m), 4.08–4.18 (2H, m), 6.27 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.30 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 12.23 (1H, br);

MS(FAB) m/z : 292 $[M + H]^+$.

(154d) 3-アミノ-4-[3-(3-メトキシプロピル)ピペリジン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキシアミド

実施例154(154c)で製造した4-[3-(3-メトキシプロピル)ピペリジン-1-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル(58.6mg, 0.201mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(1mL)に溶解し、2-クロロアセトアミド(32.8mg, 0.350mmol)および8N水酸化ナトリウム水溶液(0.2mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加えて希釈し、酢酸エチルを用いて抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、

溶媒を留去した。残留物を、薄層クロマトグラフィー(100%酢酸エチル)を用いて精製し、標記目的化合物(65.5mg, 収率93%)を黄色アモルファスとして得た。

IR (KBr) ν_{max} 3438, 3323, 3178, 2932, 2852, 1651, 1580, 1556, 1501, 1371 cm^{-1} ;
 ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.98–1.08 (1H, m), 1.29–1.35 (2H, m), 1.56–1.68 (2H, m), 1.69–1.82 (2H, m), 1.84–1.92 (1H, m), 1.93–2.01 (1H, m), 2.31 (1H, t, $J=11.0$ Hz), 2.62 (1H, t, $J=11.7$ Hz), 3.32 (3H, s), 3.35–3.42 (2H, m), 3.37 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 5.29 (2H, br s), 6.85 (1H, d, $J=5.5$ Hz), 6.99 (2H, br s), 8.43 (1H, d, $J=5.5$ Hz);

MS(FAB) m/z : 349 $[\text{M} + \text{H}]^+$;

Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$: C, 58.00; H, 6.99; N, 15.91; S, 9.11. Found C, 58.06; H, 6.98; N, 15.70; S, 8.85.

[0327] (実施例155) 3-アミノ-4-[3-(4-ヒドロキシブチル)ピペリジン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキシアミド(例示化合物番号1-97)

(155a) tert-ブチル 3-(3-オキシプロピル)ピペリジン-1-カルボキシレート
 tert-ブチル 3-(3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-1-カルボキシレート(J. Med. Chem., (1996), 41, 2709–2719) (1.08g, 4.44mmol)を塩化メチレン(10mL)に溶解し、Dess-Martinペルヨージナン(2.3g, 5.42mmol)を加え、窒素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応液にエーテルを加え、有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去して、標記目的化合物(1.00g, 収率93%)を得た。

IR (Liquid film) ν_{max} 2976, 2932, 2857, 1726, 1692, 1425, 1366, 1268, 1174, 1150 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500MHz) : δ 1.05–1.14 (1H, m), 1.37–1.60 (4H, m), 1.45 (9H, s), 1.60–1.67 (1H, m), 1.78–1.85 (1H, m), 2.40–2.60 (1H, br), 2.49 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.80 (1H, t, $J=11.2$ Hz), 3.88 (1H, dt, $J=3.5, 13.1$ Hz), 3.98 (1H, br), 9.79 (1H, s);
 MS(FAB) m/z : 242 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

(155b) tert-ブチル 3-[(3)-4-メトキシブテ-3-エニル]ピペリジン-1-カ

ルボキシラート

(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロリド(1.76g, 5.13mmol)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解し、氷冷下、*n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.50M, 3.0mL, 4.5mmol)を加え、窒素雰囲気下、0°Cで30分攪拌した。反応混合物に、実施例155(155a)で製造したtert-ブチル3-(3-オキソプロピル)ピペリジン-1-カルボキシラート(675mg, 2.80mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液を滴下し、0°Cで1時間、室温で3時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=8:1)を用いて精製し、標記目的化合物(475mg, 収率63%)を油状物質として得た。

IR (Liquid film) ν_{\max} : 2976, 2932, 2853, 1695, 1656, 1423, 1366, 1267, 1176, 1109 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 0.98–1.12 (1H, br), 1.15–1.33 (2H, m), 1.37–1.56 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.58–1.66 (1H, m), 1.76–1.87 (1H, m), 1.95 (1H, q, $J=7.0$ Hz), 2.08 (1H, dq, $J=1.3, 7.5$ Hz), 2.26–2.63 (1H, br), 2.75 (1H, t, $J=10.8$ Hz), 3.49 (3/2H, s), 3.56 (3/2H, s), 3.74–4.07 (1H, br), 3.85–3.92 (1H, m), 4.30 (1/2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.68 (1/2H, dt, $J=7.5, 12.5$ Hz), 5.85 (1/2H, d, $J=6.3$ Hz), 6.27 (1/2H, d, $J=12.5$ Hz);

MS(EI) m/z : 269 M^+ .

(155c) tert-ブチル 3-(4-ヒドロキシブチル)ピペリジン-1-カルボキシラート
実施例155(155b)で製造したtert-ブチル 3-[(3)-4-メトキシブテ-3-エニル]ピペリジン-1-カルボキシラート(465mg, 1.73mmol)を、メタノール(2mL)および水(2mL)に溶解し、濃硫酸(0.2mL)を加え、窒素雰囲気下、室温で7時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。抽出液を減圧下濃縮して、得られた残留物をアセトン(4mL)に溶解しアンバーライト(IR-120PLUS, 1g)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液をろ過し、濾液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去して、粗製のアルデヒド化合物(237

mg)を得た。得られた化合物をメタノール(5mL)に溶解し、氷冷下、過剰量の水素化ホウ素ナトリウムを加え、窒素雰囲気下、室温で30分攪拌した。反応液に水、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)を用いて精製し、標記目的化合物(197mg, 収率44%)を油状物質として得た。

IR (Liquid film) ν_{\max} 3443, 2976, 2932, 2859, 1694, 1672, 1428, 1367, 1269, 1152 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500MHz): δ 1.03–1.11 (1H, m), 1.14–1.33 (3H, m), 1.35–1.47 (4H, m), 1.45 (9H, s), 1.52–1.65 (3H, m), 1.78–1.84 (1H, m), 2.48 (1H, br), 2.77–2.82 (1H, m), 3.64 (2H, q, $J=5.4$ Hz), 3.71–4.04 (2H, br);

MS(EI) m/z : 257 M^+ .

(155d) 4-ピペリジン-3-イルブチル アセタート

実施例155(155c)で製造したtert-ブチル 3-(4-ヒドロキシブチル)ピペリジン-1-カルボキシラート(301mg, 1.17mmol)を用い、実施例151(151c)に記載された方法に従い反応を行い、標記目的化合物(195mg, 収率84%)を油状物質として得た。

IR (Liquid film) ν_{\max} 3323, 2930, 2851, 1739, 1645, 1459, 1445, 1367, 1243, 1038 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 0.95–1.05 (1H, m), 1.12–1.25 (2H, m), 1.31–1.49 (4H, m), 1.57–1.66 (3H, m), 1.69–1.85 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.21 (1H, dd, $J=10.5$, 12.0 Hz), 2.52 (1H, dt, $J=2.7$, 12.0 Hz), 2.96–3.05 (2H, m), 4.04 (2H, t, $J=6.7$ Hz);

MS(EI) m/z : 198 ($\text{M} - \text{H}$) $^+$.

(155e) 4-[1-(3-シアノ-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]ブチルアセタート

実施例155(155d)で製造した4-ピペリジン-3-イルブチル アセタート(185mg, 0.928mmol)を用いて、実施例151(151d)に記載された方法に従い反応を行ない、標記化合物を主成分とする油状物質(36mg)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 500MHz): δ 1.16–1.50 (5H, m), 1.59–1.78 (4H, m), 1.84–2.00 (2H, m), 2.06 (3H, s), 3.13–3.19 (1H, m), 3.49–3.55 (1H, m), 4.07 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 4.09–4.15 (2H, m), 6.25 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.31 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 12.1 (1H, br).

(155f) 3-アミノ-4-[3-(4-ヒドロキシブチル)ピペリジン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキシアミド

実施例155(155e)で製造した4-[1-(3-シアノ-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]ブチルアセタートを用い、実施例151(151e)に記載された方法に従い反応を行ない、標記目的化合物(15.5mg, 4-ピペリジン-3-イルブチルアセタートからの収率4.8%)を黄色アモルファス物質として得た。

IR (KBr) ν_{max} 3441, 3326, 3187, 2931, 2855, 1649, 1581, 1502, 1374, 1247 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500MHz): δ 0.99–1.07 (1H, m), 1.25–1.33 (2H, m), 1.36–1.50 (3H, m), 1.54–1.69 (2H, m), 1.70–1.81 (2H, m), 1.85–1.91 (1H, m), 1.96 (1H, d, $J=11.7$ Hz), 2.29 (1H, t, $J=11.0$ Hz), 2.64 (1H, t, $J=11.7$ Hz), 3.40 (2H, t, $J=11.0$ Hz), 3.65 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 5.34 (2H, br s), 6.87 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 7.01 (2H, br s), 8.45 (1H, d, $J=5.1$ Hz);

MS(FAB) m/z : 349 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[0328] (実施例156) 3-アミノ-4-{3-[(2-シアノエトキシ)メチル]ピペリジン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキシアミド(例示化合物番号1-152)

(156a) ベンジル 3-[(2-シアノエトキシ)メチル]ピペリジン-1-カルボキシラート

ベンジル 3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシラート(Arch. Pharm. (Weinheim Ger.), 323,1990, 9-12)(6.30g, 25.3mmol)を、テトラヒドロフラン(50mL)に溶解し、アクリロニトリル(3.31mL, 50.5mmol)および水酸化ナトリウム(160mg, 2.85mmol)を加え、窒素雰囲気下、室温で9時間攪拌した。さらに反応液に水酸化ナトリウム(160mg, 2.85mmol)を追加し、室温で一晩攪拌した。

。反応液に水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1~2:1)を用いて精製し、標記目的化合物(6.91g, 収率90%)を得た。

IR (Liquid film) ν_{\max} 2937, 2863, 2251, 1698, 1471, 1433, 1262, 1236, 1155, 1117 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.22-1.33 (1H, m), 1.40-1.53 (1H, m), 1.62-1.70 (1H, m), 1.76-1.87 (2H, br), 2.55 (2H, br s), 2.66-2.87 (1H, br), 2.93 (1H, t, $J=11.0$ Hz), 3.35 (2H, d, $J=5.1$ Hz), 3.59 (2H, br s), 3.92 (1H, dt, $J=4.2, 13.3$ Hz), 4.01 (1H, br s), 5.08-5.17 (2H, m), 7.27-7.35 (5H, m);

MS(EI) m/z : 303 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

(156b) 3-(ピペリジン-3-イルメトキシ)プロパンニトリル

実施例156(156a)で製造したベンジル 3-[(2-シアノエトキシ)メチル]ピペリジン-1-カルボキシラート(1.03g, 3.40mmol)を用いて、エタノール中でパラジウム-炭素触媒存在下に水素化分解反応を行ない、標記目的化合物(564mg, 収率99%)を油状物質として得た。

IR (Liquid film) ν_{\max} 3389, 3326, 2932, 2860, 2251, 1640, 1545, 1418, 1273, 1113 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.08-1.18 (1H, m), 1.40-1.51 (1H, m), 1.62-1.69 (2H, m), 1.75-1.83 (2H, m), 2.36 (1H, dd, $J=10.0, 11.7$ Hz), 2.55 (1H, dd, $J=2.7, 11.7$ Hz), 2.59 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 2.99 (1H, dt, $J=3.3, 12.1$ Hz), 3.12 (1H, d, $J=12.1$ Hz), 3.32 (2H, d, $J=6.3$ Hz), 3.58-3.67 (2H, m);

MS(FAB) m/z : 169 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

(156c) 4-(3-[(2-シアノエトキシ)メチル]ピペラジン-1-イル)-2-チオキソ-1,ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

実施例156(156b)で製造した3-(ピペリジン-3-イルメトキシ)プロパンニトリル(550mg, 3.27mmol)を用いて、実施例151(151d)に記載された方法に従い反応を行ない、標記化合物を主成分とする油状物質(178mg)を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) : \delta$ 1.38–1.48 (1H, m), 1.67–1.91 (3H, m), 2.03–2.11 (1H, m), 2.61–2.64 (2H, m), 3.15 (1H, dd, $J=9.8, 13.3$ Hz), 3.33–3.41 (2H, m), 3.47 (1H, dd, $J=4.7, 9.8$ Hz), 3.60–3.66 (2H, m), 4.08 (2H, t, $J=14.5$ Hz), 6.33 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.33 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 12.2 (1H, br).

(156d) 3-アミノ-4-{3-[(2-シアノエトキシ)メチル]ピペリジン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキシアミド

実施例156(156c)で製造した4-(3-[(2-シアノエトキシ)メチル]ピペラジン-1-イル)-2-チオキソ-1, ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用いて、実施例151(151e)に記載された方法に従い反応を行ない、標記目的化合物(42.8mg, 3-(ピペリジン-3-イルメトキシ)プロパンニトリルからの収率3.6%)を黄色の固体として得た。

Mp 155–156 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3439, 3330, 3169, 2932, 2250, 1649, 1580, 1501, 1371, 1346 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) : \delta$ 1.11–1.26 (1H, m), 1.72–1.97 (3H, m), 2.12 (1H, br s), 2.48 (1H, t, $J=11.2$ Hz), 2.54–2.64 (1H, m), 2.59 (2H, t, $J=6.1$ Hz), 3.34–3.50 (4H, m), 3.60–3.69 (2H, m), 5.46 (2H, br s), 6.87 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 6.96 (2H, br s), 8.44 (1H, d, $J=4.9$ Hz);

MS(FAB) m/z : 360 $[\text{M} + \text{H}]^+$;

Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O} : \text{C}, 55.42; \text{H}, 6.02; \text{N}, 19.01; \text{S}, 8.70$. Found $\text{C}, 55.44; \text{H}, 6.00; \text{N}, 18.88, \text{S}, 8.48$.

[0329] (実施例157) 3-アミノ-4-(3-{[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]メチル}ピペリジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキシアミド(例示化合物番号1-144)

(157a) ベンジル 3-[(3-アミノプロポキシ)メチル]ピペリジン-1-カルボキシラート

実施例156(156a)で製造したベンジル 3-[(2-シアノエトキシ)メチル]ピペリジン-1-カルボキシラート(2.06g, 6.81mmol)を、メタノール(30mL)に溶解し、コバルト(II)クロリド(過剰量)および水素化ホウ素ナトリウム(過剰量)を数回に分けて

加え、窒素雰囲気下、0℃で3.5時間攪拌した。反応液に水と塩化メチレンを加えて分液した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1~0:1)を用いて精製し、標記目的化合物(1.31g, 収率63%)を油状物質として得た。

IR (Liquid film) ν_{\max} 2935, 2858, 1699, 1470, 1432, 1261, 1236, 1154, 1116, 699 cm^{-1} ;

^1H NMR(CD_3OD , 400MHz): δ 1.20–1.32 (1H, m), 1.38–1.51 (1H, m), 1.62–1.81 (5H, m), 2.55–2.83 (3H, m), 2.92 (1H, br s), 3.20–3.33 (2H, m), 3.38–3.51 (2H, m), 3.91 (1H, d, $J=13.3$ Hz), 4.04 (1H, d, $J=12.5$ Hz), 5.09 (2H, s), 7.26–7.33 (5H, m); MS(FAB) m/z : 307 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

(157b) ベンジル 3-{{3-(ジメチルアミノ)プロポキシ}メチル}ピペリジン-1-カルボキシラート

実施例157(157a)で製造したベンジル 3-[(3-アミノプロポキシ)メチル]ピペリジン-1-カルボキシラート(890mg, 2.90mmol)を、ギ酸(5mL)およびホルムアルデヒド(5mL)と混合し、窒素雰囲気下、100℃で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去して、標記目的化合物(933mg, 96%)を油状物質として得た。

IR (Liquid film) ν_{\max} 2939, 2858, 1700, 1469, 1432, 1366, 1261, 1236, 1154, 1117 cm^{-1} ;

^1H NMR(CD_3OD , 400MHz): δ 1.19–1.30 (1H, m), 1.38–1.50 (1H, m), 1.62–1.81 (5H, m), 2.15–2.27 (6H, br), 2.31–2.45 (2H, m), 2.60–2.84 (2H, br), 2.91 (1H, t, $J=12.3$ Hz), 3.20–3.28 (1H, m), 3.34–3.46 (2H, m), 3.93 (1H, br s), 4.03–4.09 (1H, m), 5.09 (2H, s), 7.25–7.34 (5H, m);

MS(FAB) m/z : 335 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

(157c) N, N-ジメチル-N-[3-(ピペリジン-3-イルメトキシ)プロピル]アミン

実施例157(157b)で製造したベンジル 3-{{3-(ジメチルアミノ)プロポキシ}メチル}ピペリジン-1-カルボキシラート(926mg, 2.79mmol)を用いて、エタノー

ル中でパラジウム-炭素触媒存在下に水素化分解反応を行ない、標記目的化合物 (535mg, 収率96%)を油状物質として得た。

IR (Liquid film) ν_{\max} 3400, 2936, 2858, 2796, 1655, 1544, 1468, 1273, 1164, 1115 cm^{-1} ;

^1H NMR(CD_3OD , 400MHz) : δ 1.10-1.21 (1H, m), 1.6-1.58 (1H, m), 1.66-1.83 (5H, m), 2.24 (6H, s), 2.33 (1H, dd, $J=10.6, 12.1$ Hz), 2.35-2.42 (2H, m), 2.53 (1H, dt, $J=3.1, 12.1$ Hz), 2.98 (1H, d, $J=13.3$ Hz), 3.09 (1H, d, $J=12.1$ Hz), 3.20-3.30 (2H, m), 3.39-3.47 (2H, m);

MS(EI) m/z : 200 [M^+].

(157d) 4-(3-([3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]メチル)ピペリジン-1-イル)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

実施例157(157c)で製造したN, N-ジメチル-N-[3-(ピペリジン-3-イルメトキシ)プロピル]アミン(520mg, 2.60mmol)を用いて、実施例151(151d)に記載された方法に従い反応を行ない、標記化合物を主成分とする油状物質(78.7mg)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) : δ 1.34-1.42 (1H, m), 1.70-1.90 (6H, m), 2.23 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.38 (2H, t, $J=7.4$), 3.08 (1H, dd, $J=9.8, 13.1$ Hz), 3.23-3.48 (5H, m), 4.02-4.14 (2H, m), 6.30 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.34 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.86 (1H, br).

(157e) 3-アミノ-4-(3-{[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]メチル}ピペリジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキシアミド

実施例157(157d)で製造した4-(3-([3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]メチル)ピペリジン-1-イル)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用いて、実施例151(151e)に記載した方法に従い反応を行ない、標記目的化合物(44.1mg, N, N-ジメチル-N-[3-(ピペリジン-3-イルメトキシ)プロピル]アミンからの収率4.3%)を黄色の固体として得た。

Mp 174 $^{\circ}\text{C}$;

IR (KBr) ν_{\max} 3450, 3311, 3167, 2936, 2858, 1649, 1579, 1504, 1368, 1345 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500MHz) : δ 1.08-1.20 (1H, m), 1.70-1.86 (3H, m), 1.86-1.95

(2H, m), 2.10 (1H, br s), 2.21 (6H, s), 2.32 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.46 (1H, t, $J=10.7$ Hz), 2.59 (1H, t, $J=11.2$ Hz), 3.27–3.39 (2H, m), 3.41–3.50 (4H, m), 5.30 (2H, br s), 6.90 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 7.01 (2H, br s), 8.46 (1H, d, $J=5.4$ Hz);
MS(FAB) m/z : 392 $[M + H]^+$.

[0330] (実施例158) 3-アミノ-4-{3-[(シアノメチル)メチル]ピペリジン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキシアミド(例示化合物番号1-149)

(158) ベンジル 3-[(シアノメチル)メチル]ピペリジン-1-カルボキシラート

ベンジル 3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシラート(Arch. Pharm. (Weinheim Ger.), 323,1990, 9-12)(1.01g, 4.05mmol)を、テトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム(55%油性, 216mg, 4.95mmol)を加えた後、窒素雰囲気下、室温で30分攪拌した。反応液に臭化アセトニトリル(0.38mL, 5.67mmol)のテトラヒドロフラン(7mL)溶液を2時間以上かけて滴下した。室温で2時間攪拌した後、反応液に水を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1~4:1)を用いて精製し、標記目的化合物(655mg, 収率56%)を油状物質として得た。

IR (Liquid film) ν_{\max} 3469, 2939, 2862, 1698, 1471, 1434, 1263, 1236, 1155, 1110 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.23–1.33 (1H, m), 1.41–1.54 (1H, m), 1.62–1.71 (1H, m), 1.75–1.90 (2H, m), 2.90–2.97 (1H, m), 2.69–2.87 (1H, br), 3.38–3.50 (2H, m), 3.94–4.10 (1H, br), 3.93 (1H, dt, $J=4.0, 13.4$ Hz), 4.18 (2H, br s), 5.07–5.18 (2H, m), 7.27–7.37 (5H, m);

MS(EI) m/z : 289 $[M + H]^+$.

(158b) (ピペリジン-3-イルメチル)アセトニトリル

実施例158(158a)で製造したベンジル 3-[(シアノメチル)メチル]ピペリジン-1-カルボキシラート(732mg, 2.54mmol)をエタノール(4mL)に溶解し、酢酸アンモニウム(106mg, 1.38mmol)および10%パラジウム-炭素(90mg)を加えて、

室温、常圧水素雰囲気下、1.5時間攪拌した。反応終了後に反応液をセライトろ過し、減圧下、溶媒を留去した。残留物を塩化メチレンに溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液、次いで、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去して、標記目的化合物(294mg, 収率75%)を油状物質として得た。

IR (Liquid film) ν_{\max} 3323, 2929, 2856, 2810, 2742, 1470, 1443, 1357, 1271, 1106 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) : δ 1.10-1.20 (1H, m), 1.41-1.52 (1H, m), 1.62-1.72 (2H, m), 1.74-1.85 (2H, m), 2.36 (1H, dd, $J=9.8, 11.7$ Hz), 2.55 (1H, dt, $J=3.1, 11.7$ Hz), 2.99 (1H, dt, $J=3.5, 12.0$ Hz), 3.08-3.12 (1H, m), 3.38-3.45 (2H, m), 4.22 (2H, s);

MS(FAB) m/z : 155 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

(158c) 4-{3-[(シアノメトキシ)メチル]ピペリジン-1-イル}-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

実施例158(158b)で製造した(ピペリジン-3-イルメトキシ)アセトニトリル(292 mg, 1.89mmol)を用いて、実施例151(151d)に記載された方法に従い反応を行ない、標記化合物を主成分とする油状物質(111mg)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 500MHz) : δ 1.32-1.42 (1H, m), 1.70-1.93 (4H, m), 3.42-3.59 (4H, m), 4.08-4.15 (2H, m), 4.29 (2H, s), 6.29 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.36 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 12.2 (1H, br).

(158d) 3-アミノ-4-{3-[(シアノメトキシ)メチル]ピペリジン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキシアミド

実施例158(158c)で製造した4-{3-[(シアノメトキシ)メチル]ピペリジン-1-イル}-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用いて、実施例151(151e)に記載した方法に従い、標記目的化合物(11.4mg, (ピペリジン-3-イルメトキシ)アセトニトリルからの収率1.7%)を黄色固体として得た。

Mp 217-218 $^{\circ}\text{C}$;

IR (KBr) ν_{\max} 3426, 3328, 3156, 2932, 1649, 1581, 1504, 1371, 1346, 1111 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) : δ 1.13-1.25 (1H, m), 1.75-1.87 (1H, m), 1.88-1.96

(2H, m), 2.11-2.22 (1H, br), 2.47 (1H, t, J=11.0 Hz), 2.61 (1H, t, J=11.0 Hz),
3.40-3.58 (4H, m), 4.24 (2H, s), 5.28 (2H, br s), 6.88 (1H, d, J=5.5 Hz), 6.96 (2H,
br s), 8.45 (1H, d, J=5.5 Hz);

MS(FAB) m/z: 346 [M + H]⁺;

Anal. calcd for C₁₆H₁₉N₅O₂S•7/10H₂O : C, 53.68; H, 5.74; N, 19.56; S, 8.96. Found
C, 53.67; H, 5.56; N, 19.34, S, 8.96.

[0331] (実施例159) 3-アミノ-4-{3-[(2-ヒドロキシエトキシ)メチル]ピペリジン-1-
-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-99)
(159a) ベンジル 3-[(2-tert-ブトキシ-2-オキシエトキシ)ヒドロキシメチル]
ピペリジン-1-カルボキシラート

ベンジル 3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシラート(Arch. Pharm
. (Weinheim Ger.), 323, 1990, 9-12) (11.97g, 48.01mmol)、プロモ酢
酸tert-ブチル(16.3mL, 110mmol)及びテトラ-n-ブチルアンモニウム硫酸水
素塩(3.8g, 11mmol)のベンゼン(18mL)懸濁液に、氷冷下、50%水酸化ナトリウ
ム水溶液(18mL)を数回に分けて加えた。0℃で15分攪拌し、更に室温で終夜攪拌
したのち、反応混合物に酢酸エチル(30mL)を加え分液した。有機層を飽和食塩水
(3x60mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、濃縮した。得られた残留物を
シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1~4:1)により精製し
、標記化合物(16.88g, 収率96%)を得た。

無色液体

IR (film) ν_{max} 3033, 2935, 2858, 1747, 1701, 1431, 1368, 1260, 1232, 1138, 979,
850, 734, 699 cm⁻¹;

¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.28 (1H, br s), 1.47 (10H, s), 1.67 (1H, br s), 1.84
(2H, br s), 2.76 (1H, br s), 2.88 (1H, t, J = 10.3 Hz), 3.30-3.44 (2H, br m), 3.92
(2H, s), 3.98 (1H, br s), 4.10 (1H, br s), 5.13 (2H, s), 7.27-7.39 (5H, m);

HRMS m/z: found [M + H]⁺ 364.2111, calcd for C₂₀H₃₀N₅O [M + H]⁺ 364.2124.

(159b) ({1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]ピペリジン-3-イル}メトキシ)酢酸
実施例159(159a)で製造したベンジル 3-[(2-tert-ブトキシ-2-オキシエト

キシ)ヒドロキシメチル]ピペリジシン-1-カルボキシラート(5.04g, 13.9mmol)の塩化メチレン溶液(30mL)を氷冷し、トリフルオロ酢酸(10mL)を加えた。反応混合物を0℃で15分攪拌し、更に室温で終夜攪拌したのち濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:4~1:5)により精製し、標記化合物(3.86g, 収率91%)を得た。

無色液体

IR (film) ν_{\max} 3065, 2937, 1698, 1441, 1263, 1139, 977, 699 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.24-1.40 (1H, m), 1.41-1.56 (1H, m), 1.57-1.72 (1H, m), 1.73-2.00 (2H, m), 2.78-3.30 (2H, m), 3.31-3.48 (2H, m), 3.57-4.15 (4H, m), 5.13 (2H, br s), 7.27-7.40 (5H, m);

MS (FAB) m/z : 308 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 264, 246, 176.

(159c) ベンジル 3-[(2-ヒドロキシメトキシ)メチル]ピペリジシン-1-カルボキシラート

窒素雰囲気下、水素化ホウ素ナトリウム(0.785g, 20.8mmol)のテトラヒドロフラン(20mL)懸濁液に三フッ化ホウ素エーテル錯体(3.5mL, 27.7mmol)を氷冷下ゆっくりと滴下し、30分攪拌した。反応混合物に、実施例159(159b)で製造した(1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]ピペリジシン-3-イル)メトキシ酢酸(5.317g, 17.3mmol)のテトラヒドロフラン(22mL)溶液を滴下し、0℃で3時間攪拌したのち、メタノール(5mL)を加えた。不溶物をセライトによりろ過し酢酸エチル(100mL)で洗浄した。濾液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:4~100%酢酸エチル)を用いて精製し、標記化合物(4.546g, 収率90%)を得た。

無色液体

IR (film) ν_{\max} 3446, 2933, 1698, 1435, 1261, 1154, 1072, 699 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.20-1.34 (1H, m), 1.40-1.55 (1H, m), 1.57-1.72 (1H, m), 1.74-1.94 (2H, m), 2.75-3.15 (2H, m), 3.29-3.37 (2H, m), 3.42-3.60 (2H, m), 3.64-4.03 (4H, m), 5.12 (2H, br s), 7.25-7.37 (5H, m);

MS (FAB) m/z : 294 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 250, 246, 226, 165.

(159d) 2-(ピペリジン-3-イルメトキシ)エタノール

窒素雰囲気下、実施例159(159c)で製造したベンジル 3-[(2-ヒドロキシメトキシ)メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート(1.767g, 6.02mmol)のエタノール(7mL)溶液に、10%パラジウム-炭素触媒(150mg)を加え、常圧水素雰囲気下、4時間攪拌した。反応終了後、触媒をセライト濾過により除去し、溶媒を留去したのち得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Chromatorex, (NH), Fuji Silysia Chemical LTD.) (100%酢酸エチル)により精製し、標記化合物(836mg, 収率87%)を得た。

無色液体

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz}) \delta$ 1.05-1.19 (1H, m), 1.39-1.51 (1H, m), 1.61-1.70 (1H, m), 1.73-1.86 (2H, m), 2.11 (2H, br s), 2.37 (2H, t, $J = 10.2 \text{ Hz}$), 2.57 (2H, t, $J = 11.7 \text{ Hz}$), 2.99 (2H, d, $J = 12.1 \text{ Hz}$), 3.12 (2H, d, $J = 12.1 \text{ Hz}$), 3.325 (2H, d, $J = 6.3 \text{ Hz}$), 3.46-3.58 (2H, m), 3.69-3.77 (2H, m).

(159e) 4-{3-[(2-ヒドロキシエトキシ)メチル]ピペリジン-1-イル}-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

実施例159(159d)で製造した2-(ピペリジン-3-イルメトキシ)エタノール(749mg, 4.70mmol)と(2Z)-2-シアノ-3-エトキシブタ-2-エンチオアミド(J. Org. Chem., (1962), 27, 2433-2439) (780mg, 4.58mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(8mL)に溶解し、室温で2時間攪拌した。更にN,N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(0.73mL, 5.50mmol)を反応液に加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=98:2~85:15)及び薄層カラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=98:2)を用いて精製し、標記化合物(283mg)を得た。収率21%。

アモルファス

IR (film) ν_{max} 3193, 3148, 3043, 2932, 2859, 2207, 1621, 1571, 1448, 1361, 1249, 1167, 1121, 1059, 781, 599 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz}) \delta$ 1.27-1.41 (1H, m), 1.62-1.76 (1H, m), 1.86 (2H, br

d, J = 9 Hz), 2.08 (1H, br s), 2.70–2.98 (1H, br s), 3.065 (1H, dd, J = 9.8, 13.3 Hz), 3.24–3.38 (2H, m), 3.445 (1H, dd, J = 4.7, 9.8 Hz), 3.48–3.60 (3H, m), 3.74 (2H, t, J = 4.7 Hz), 4.03 (2H, br d, J = 13.7 Hz), 4.325 (2H, br d, J = 13.7 Hz), 6.36 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.395 (1H, d, J = 7.4 Hz);

HRMS m/z: found $[M + H]^+$ 294.1254, calcd for $C_{14}H_{20}N_3O_2S$ $[M + H]^+$ 294.1276.

(159f) 3-アミノ-4-{3-[(2-ヒドロキシエトキシ)メチル]ピペリジン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例159(159e)で製造した4-{3-[(2-ヒドロキシエトキシ)メチル]ピペリジン-1-イル}-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用いて、実施例5(5c)に記載の方法に従い合成した。収率55%。

アモルファス

IR (KBr) ν_{\max} 3438, 3326, 3191, 3148, 2931, 2856, 1648, 1581, 1502, 1448, 1372, 1247, 1123, 1059, 960, 825, 737, 605 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.07–1.22 (1H, m), 1.72–2.03 (4H, m), 2.15 (1H, br s), 2.46 (1H, br t, J = 10.2 Hz), 2.61 (1H, br t, J = 10.2 Hz), 3.31–3.59 (6H, m), 3.72 (2H, br s), 5.30 (2H, br s), 6.875 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.97 (2H, br s), 7.835 (1H, d, J = 5.4 Hz);

HRMS m/z: found $[M + H]^+$ 351.1496, calcd for $C_{16}H_{23}N_4O_3S$ $[M + H]^+$ 351.1490.

[0332] (実施例160) tert-ブチル 2-({1-[3-アミノ-2-(アミノカルボニル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-4-イル]ピペリジン-3-イル}メトキシ)エチルカルバマート(例示化合物番号1-182)

(160a) ベンジル 3-({2-[(メチルスルホニル)オキシ]エトキシ}メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート

窒素雰囲気下、トリエチルアミン(1. 70mL, 12. 1mmol)、メタンスルホニルクロリド(0. 87mL, 11. 2mmol)と実施例159(159c)で製造したベンジル 3-[(2-ヒドロキシメトキシ)メチル]ピペリジン-1-カルボキシラート(2. 74g, 9. 34mmol)の塩化メチレン(50mL)溶液を終夜攪拌した。反応液に飽和食塩水(15mL)を加えた

のち抽出操作を行った。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1～2：1）により精製し、標記化合物（3. 25g, 収率94%）を得た。

淡黄色液体

IR (film) ν_{\max} 2937, 1697, 1433, 1354, 1236, 1175, 1019, 922, 807 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.16–1.28 (1H, m), 1.41–1.55 (1H, m), 1.62–1.73 (1H, m), 1.74–1.87 (2H, m), 2.62–2.82 (1H, m), 2.83–3.13 (4H, m), 3.27–3.41 (2H, m), 3.64 (2H, br s), 3.93–4.17 (2H, m), 4.31 (2H, br s), 5.07–5.18 (2H, m), 7.28–7.41 (5H, m);

HRMS m/z : found $[\text{M} + \text{H}]^+$ 372.1448, calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_1\text{O}_1\text{S}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 372.1480.

(160b) ベンジル 3-[(2-アジドエトキシ)メチル]ピペリジーン-1-カルボキシラート

アジ化ナトリウム(723mg, 11. 12mmol)と実施例160(160a)で製造したベンジル 3-({2-[(メチルスルホニル)オキシ]エトキシ}メチル)ピペリジーン-1-カルボキシラート(3. 178g, 8. 56mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液を80℃で6時間加熱撹拌した。反応混合物に酢酸エチル(50mL)と水(20mL)を加えて分液した。有機層を飽和食塩水(2x15mL)で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝7：3）により精製し、標記化合物(2. 721g, 収率100%)を得た。

淡黄色液体

IR (film) ν_{\max} 2934, 2103, 1699, 1432, 1235, 1153, 699 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.22–1.34 (1H, m), 1.40–1.54 (1H, m), 1.62–1.72 (1H, m), 1.74–1.89 (2H, m), 2.64–2.95 (2H, m), 3.26–3.41 (4H, m), 3.53–3.63 (2H, m), 3.94–4.15 (2H, m), 5.07–5.19 (2H, m), 7.28–7.39 (5H, m);

MS (FAB) m/z : 319 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 275, 242, 211, 183, 91, 63.

(160c) ベンジル 3-({2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エトキシ}メチル)ピペリジーン-1-カルボキシラート

トリフェニルホスフィン(2. 280g, 8. 69mmol)を実施例160(160b)で製造したベ

ンジル 3-[(2-アジドエトキシ)メチル]ピペリジン-1-カルボキシラート(2.635g, 8.28mmol)のテトラヒドロフラン(8mL)溶液に加え、室温にて20時間攪拌した。反応液に水(0.3mL)を加え20時間攪拌した後、ジ-tert-ブチルジカーボネート(1.987g, 9.10mmol)を加え、更に40時間攪拌した。反応混合物を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=8:2)により精製し、標記化合物(3.218g, 収率99%)を得た。

無色油状物

IR (film) ν_{max} 3355, 2933, 2861, 1701, 1520, 1433, 1260, 1237, 1155, 1121, 985, 867, 764, 699 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.17-1.30 (1H, m), 1.44 (10H, s), 1.58-1.70 (1H, m), 1.72-1.83 (1H, m), 2.75 (1H, br s), 2.92 (1H, t, $J = 10.9$ Hz), 3.28 (4H, d, $J = 5.9$ Hz), 3.37-3.48 (2H, m), 3.87-4.06 (2H, m), 4.68-5.05 (1H, m), 5.12 (2H, m), 7.25-7.37 (5H, m);

HRMS m/z : found $[\text{M} + \text{H}]^+$ 393.2429, calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 393.2389.

(160d) tert-ブチル 2-(ピペリジン-3-イルメトキシ)エチルカルバマート

窒素雰囲気下、実施例160(160c)で製造したベンジル 3-({2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エトキシ}メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート(3.158g, 8.04mmol)のエタノール(14mL)溶液に、10%パラジウム-炭素触媒(257mg)を加え、常圧水素雰囲気下、終夜攪拌した。触媒をセライトろ過により除去しエタノールで洗浄した。濾液を濃縮後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Chromatorex(NH), Fuji Silysia Chemical LTD.) (100%酢酸エチル)により精製し、標記化合物(2.018g, 収率97%)を得た。

白色固体

IR (film) ν_{max} 3303, 3205, 2978, 2939, 2857, 2804, 1690, 1560, 1367, 1275, 1170, 1126, 979, 949, 869, 777, 608 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.03-1.16 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.56-1.69 (2H, br s), 1.70-1.81 (2H, br s), 2.32 (1H, t, $J = 10.9$ Hz), 2.54 (1H, t, $J = 10.9$ Hz), 2.99 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 3.10 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 3.20-3.32 (4H, m), 3.43 (2H, br s),

4.86 (1H, br s);

HRMS m/z: found $[M + H]^+$ 259.1998, calcd for $C_{13}H_{27}N_2O_3[M + H]^+$ 259.2021.

(160e) tert-ブチル 2-(ピペリジン-3-イルメトキシ)エチルカルバマート

実施例160(160d)で製造したtert-ブチル 2-(ピペリジン-3-イルメトキシ)エチルカルバマートを用いて、実施例146(146c)に記載された方法に従い反応を行い、標記化合物を得た。収率44%。

淡黄白色アモルファス

IR (KBr) ν_{\max} 3344, 3190, 3130, 2974, 2933, 2861, 2208, 1703, 1620, 1515, 1450, 1365, 1302, 1249, 1170, 1167, 1120, 999, 964, 856, 781 cm^{-1} ;

1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.30-1.40 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.63-1.74 (1H, br s), 1.80-1.91 (2H, br d), 2.02 (1H, br s), 3.00-3.10 (1H, m), 3.22-3.33 (4H, m), 3.38-3.50 (3H, m), 4.03-4.17 (2H, m), 4.89 (1H, br s), 6.28 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 7.0$ Hz);

HRMS m/z: found $[M + H]^+$ 393.1998, calcd for $C_{19}H_{29}N_4O_3S[M + H]^+$ 393.1960.

(160f) tert-ブチル 2-({1-[3-アミノ-2-(アミノカルボニル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-4-イル]ピペリジン-3-イル}メトキシ)エチルカルバマート

実施例160(160e)で製造したtert-ブチル 2-(ピペリジン-3-イルメトキシ)エチルカルバマートを用いて、実施例5(5c)に記載の方法に従い合成した。収率79%。

淡黄色アモルファス

IR (KBr) ν_{\max} 3440, 3326, 3186, 2973, 2931, 2859, 1706, 1648, 1581, 1502, 1451, 1367, 1248, 1169, 1122, 1056, 995, 961, 865, 736, 557 cm^{-1} ;

1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.05-1.22 (1H, m), 1.42 (9H, s), 1.71-1.95 (3H, m), 2.10 (1H, br s), 2.46 (1H, br t, $J = 10.2$ Hz), 2.59 (1H, br t, $J = 10.2$ Hz), 3.21-3.55 (8H, m), 4.82 (1H, br s), 5.33 (2H, br s), 6.90 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 6.99 (2H, br s), 8.46 (1H, d, $J = 5.5$ Hz);

HRMS m/z: found $[M + H]^+$ 450.2160, calcd for $C_{21}H_{32}N_5O_4S[M + H]^+$ 450.2175.

[0333] (実施例161) 3-アミノ-4-{3-[(2-アミノエトキシ)メチル]ピペリジン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド 二塩酸塩(例示化合物番号1-133)

実施例160で製造したtert-ブチル 2-({1-[3-アミノ-2-(アミノカルボニル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-4-イル]ピペリジン-3-イル}メトキシ)エチルカルバマート(259mg, 0.58mmol)を1, 4-ジオキサン(4mL)に懸濁し、4N塩酸-酢酸エチル(3mL)を加え終夜撹拌した。溶媒を留去後、得られた黄色個体を減圧下乾燥して標記化合物を得た。

IR (KBr) ν_{\max} 3309, 3169, 2967, 2932, 2859, 1649, 1513, 1482, 1385, 1257, 1107, 1044, 963, 803, 729, 555, 476 cm^{-1} ;

^1H NMR(CD_3OD , 400 MHz) δ 1.31-1.46 (1H, m), 1.75-1.95 (3H, m), 2.20 (1H, br s), 3.02-3.18 (3H, m), 3.20-3.31 (1H, m), 3.38-3.50 (2H, m), 3.57-3.70 (2H, m), 3.92 (1H, br d, $J = 12.5$ Hz), 4.04 (1H, br d, $J = 12.5$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 7.0$ Hz);

HRMS m/z : found 350.1657 [$M - 2\text{HCl} + \text{H}$] $^+$, calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ [$M - 2\text{HCl} + \text{H}$] $^+$ 350.1650.

[0334] (実施例162) 3-アミノ-4-(3-{[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエトキシ]メチル}ピペリジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-155)

(162a) ベンジル 3-{2-[(ジメチルアミノ)-2-オキソエトキシ]メチル}ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例159(159b)で製造した({1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]ピペリジン-3-イル}メトキシ)酢酸(1.062g, 3.45mmol)の塩化メチレン(25mL)溶液に、氷冷下、トリエチルアミン(0.53mL, 3.8mmol)とクロロ炭酸エチル(0.36mL, 3.8mmol)を加えて1時間撹拌した。更にトリエチルアミン(0.6mL, 4.32mmol)とジメチルアミン塩酸塩(352mg, 3.8mmol)を反応液に加え1時間撹拌したのち、室温にて終夜撹拌した。反応混合物に飽和食塩水(15mL)を加えて抽出操作を行い、抽

出した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）により精製し、標記化合物（961mg, 収率83%）を得た。

淡黄色液体

IR (film) ν_{\max} 3567, 3495, 2934, 2858, 1698, 1664, 1498, 1432, 1260, 1235, 1152, 1113, 980, 764, 700 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.17–1.32 (1H, m), 1.46 (1H, br s), 1.60–1.72 (1H, m), 1.75–1.91 (2H, m), 2.72 (1H, br s), 2.81–3.09 (7H, m), 3.27–3.44 (2H, m), 3.86–4.13 (4H, m), 4.68–5.05 (2H, m), 5.04–5.16 (2H, m), 7.25–7.37 (5H, m);

HRMS m/z: found $[\text{M} + \text{H}]^+$ 335.1964, calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 335.1970.

(162b) N, N-ジメチル-2-(ピペリジン-3-イルメトキシ)アセトアミド

実施例162(162a)で製造したベンジル 3-{2-[(ジメチルアミノ)-2-オキシエトキシ]メチル}ピペリジン-1-カルボキシレート(936mg, 2.80mmol)のエタノール(7mL)溶液に10%パラジウム-炭素(102.2mg)を加え、常圧水素雰囲気下、終夜攪拌した。パラジウムをセライトろ過により除去しエタノールで洗浄した。濾液を濃縮後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Chromatorex, (NH), Fuji Silysia Chemical LTD.) (100%酢酸エチル)により精製し、標記化合物(506mg, 収率90%)を得た。

淡黄色液体

IR (film) ν_{\max} 3460, 3309, 2930, 2854, 1651, 1505, 1447, 1404, 1346, 1265, 1109, 1023, 886, 859, 806, 709, 574 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.07–1.17 (1H, m), 1.38–1.51 (1H, m), 1.61–1.80 (1H, m), 1.70–1.86 (2H, m), 2.36 (1H, dd, $J = 9.8, 11.7$ Hz), 2.54 (1H, dt, $J = 2.7, 11.7$ Hz), 2.94 (3H, s), 2.97 (1H, br s), 3.01 (3H, s), 3.14 (1H, br d, $J = 12.1$ Hz), 3.29–3.36 (2H, m), 4.10 (2H, s);

HRMS m/z: found $[\text{M} + \text{H}]^+$ 201.1611, calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 201.2890.

(162c) 2-[[1-(3-シアノ-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]メトキシ]-N, N-ジメチルアセトアミド

実施例162(162b)で製造したN、N-ジメチル-2-(ピペリジン-3-イルメトキシ)アセトアミド(5.695g, 28.44mmol)と(2Z)-2-シアノ-3-エトキシブター-2-エンチオアミド(J. Org. Chem., (1962), 27, 2433-2439)(4.825g, 28.34mmol)をエタノール(100mL)に懸濁し、室温で13時間攪拌した。溶媒を留去したのち、N、N-ジメチルホルムアミド(60mL)及びN、N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(4.16mL, 31.27mmol)を加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=98:2~85:15)を用いて精製し、標記化合物(2.455g)を得た。収率26%。

淡緑白色アモルファス

IR (KBr) ν_{\max} 3138, 3036, 2933, 2858, 2206, 1649, 1618, 1511, 1446, 1300, 1244, 1170, 1164, 1113, 1004, 964, 855, 782 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.29-1.43 (1H, m), 1.59-1.81 (3H, m), 1.99-2.12 (2H, m), 2.95 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.07-3.11 (1H, m), 3.21-3.31 (1H, m), 3.36-3.53 (2H, m), 4.05-4.18 (4H, m), 6.32 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 7.4$ Hz);

HRMS m/z : found $[\text{M} + \text{H}]^+$ 335.1545, calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 335.1541.

(162d) 3-アミノ-4-(3-{[2-(ジメチルアミノ)-2-オキシエトキシ]メチル}ピペリジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例162(162c)で製造した2-{[1-(3-シアノ-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]メトキシ}-N、N-ジメチルアセトアミドを用いて、実施例5(5c)に記載の方法に従い合成した。収率79%。

淡褐色固体

IR (KBr) ν_{\max} 3436, 3324, 3187, 2930, 2855, 1646, 1579, 1501, 1466, 1371, 1354, 1248, 1118, 1058, 961, 825, 737, 475 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.07-1.24 (1H, m), 1.68-1.95 (3H, m), 2.15 (1H, br s), 2.42-2.64 (2H, m), 2.93 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.32-3.57 (4H, m), 4.12 (2H, s), 5.27 (2H, br s), 6.90 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 6.87 (2H, br s), 8.43 (1H, d, $J = 5.5$ Hz);

HRMS m/z: found $[M + H]^+$ 392.1754, calcd for $C_{18}H_{26}N_5O_3S$ $[M + H]^+$ 392.1756;

Anal. Calcd for $C_{18}H_{25}N_5O_3S \cdot H_2O$: C, 52.79; H, 6.65; N, 17.10. Found: C, 53.12;

H, 6.25; N, 17.27.

[0335] (実施例163) 3-アミノ-4-(3-{[2-(ジエチルアミノ)-2-オキソエトキシ]メチル}ピペリジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド (例示化合物番号1-164)

(163a) ベンジル 3-{2-[(ジエチルアミノ)-2-オキソエトキシ]メチル}ピペリジン-1-カルボキシラート

実施例159(159b)で製造した({1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]ピペリジン-3-イル)メトキシ}酢酸(920mg, 2.99mmol)の塩化メチレン(30mL)溶液に、氷冷下、トリエチルアミン(0.44mL, 3.14mmol)とクロロ炭酸エチル(0.3mL, 3.14mmol)を加えた。反応液を1時間攪拌したのちジエチルアミン(0.61mL, 5.98mmol)を加え30分間攪拌し、次いで室温にて終夜攪拌した。反応液に飽和食塩水(15mL)を加え抽出操作を行い、抽出した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により精製し、標記化合物(958mg, 収率88%)を得た。

無色液体

IR (film) ν_{\max} 3553, 3496, 2935, 2858, 1698, 1664, 1468, 1433, 1261, 1235, 1153, 1115, 983, 765, 699 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.04-1.32 (7H, m), 1.46 (1H, br s), 1.58-1.74 (1H, m), 1.82 (2H, br s), 2.71 (1H, br s), 2.86 (1H, br t, $J = 10.9$ Hz), 3.16-3.46 (6H, m), 3.96 (1H, br s), 4.06 (3H, br s), 5.02-5.18 (2H, m), 7.22-7.37 (5H, m);

HRMS m/z: found $[M + H]^+$ 363.2290, calcd for $C_{20}H_{31}N_2O_4$ $[M + H]^+$ 363.2283.

(163b) N, N-ジエチル-2-(ピペリジン-3-イルメトキシ)アセトアミド

窒素雰囲気下、実施例163(163a)で製造したベンジル 3-{2-[(ジエチルアミノ)-2-オキソエトキシ]メチル}ピペリジン-1-カルボキシラート(946mg, 2.61mmol)のエタノール(7mL)溶液に、10%パラジウム-炭素(110mg)を加え、常圧水素雰囲気下、終夜攪拌した。パラジウムをセライトろ過により除去しエタノールで洗浄

した。濾液を濃縮後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Chromatorex (NH), Fuji Silysia Chemical LTD.) (100% 酢酸エチル) により精製し、標記化合物 (549mg, 収率92%) を得た。

無色液体

IR (film) ν_{\max} 3464, 3310, 2932, 2853, 1643, 1464, 1440, 1380, 1268, 1221, 1123, 1109, 1035, 858, 796, 590 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.08–1.22 (7H, m), 1.38–1.51 (1H, m), 1.57–1.71 (2H, m), 1.75–1.88 (2H, m), 2.36 (1H, t, $J = 11.7$ Hz), 2.54 (1H, t, $J = 11.7$ Hz), 2.99 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 3.14 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 3.28–3.43 (6H, m), 4.10 (2H, s);

MS (EI) m/z : found $[\text{M} + \text{H}]^+$ 229.19, calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 229.34.

(163c) 2- {[1-(3-シアノ-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]メキシ}-N, N-ジエチルアセトアミド

実施例163(163b)で製造したN, N-ジエチル-2-(ピペリジン-3-イルメキシ)アセトアミド(524mg, 2.3mmol)と(2Z)-2-シアノ-3-エトキシブター-2-エンチオアミド(J. Org. Chem., (1962), 27, 2433–2439)(389mg, 2.3mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(100mL)に溶解し、室温で2.5時間攪拌した。反応液にN, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(0.365mL, 2.8mmol)を加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=98:2~85:15)及び薄層クロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=95:5)を用いて精製し、標記化合物を主成分として含む混合物(84mg)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.15 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.21 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.26–1.54 (1H, m), 1.64–2.03 (3H, m), 2.03–2.06 (2H, m), 3.05–3.14 (1H, m), 3.23–3.58 (6H, m), 4.03–4.22 (4H, m), 6.38 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 7.4$ Hz).

(163d) 3-アミノ-4-(3-{[2-(ジエチルアミノ)-2-オキソエトキシ]メチル}ピペリジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例163(163c)で製造した2-[[1-(3-シアノ-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]メキシ}-N, N-ジエチルアセトアミドを含む混合物(84mg)を、2-クロロアセトアミド(22mg, 0.23mmol)、8N水酸化ナトリウム水溶液(1mL)及びN, N-ジメチルホルムアミド(1mL)と混合し3時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル(25mL)と飽和食塩水(10mL)を加えて分液した。水層を更に酢酸エチル(15mL)で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=95:5)により精製し標記化合物(55mg)を得た。(2Z)-2-シアノ-3-エトキシブター-2-エンチオアミドからの収率5%。

IR (KBr) ν_{max} 3425, 3327, 3178, 2967, 2933, 2857, 1644, 1579, 1501, 1458, 1371, 1354, 1247, 1122, 1108, 1059, 962, 823, 770, 596, 477 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.05-1.21 (7H, m), 1.70-1.96 (3H, m), 2.14 (1H, br s), 2.43-2.64 (2H, m), 3.20-3.59 (8H, m), 4.10 (2H, s), 5.25 (2H, br s), 6.87 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 6.97 (2H, br s), 8.43 (1H, d, $J = 5.1$ Hz);

HRMS m/z : found $[\text{M} + \text{H}]^+$ 420.2075, calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 420.2069.

[0336] (実施例164) 4-(3-{[2-(アセチルアミノ)エトキシ]メチル}ピペリジン-1-イル)-3-アミノチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-173)

実施例161で製造した3-アミノ-4-{3-[(2-アミノエトキシ)メチル]ピペリジン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド 二塩酸塩(38mg, 0.089mmol)の塩化メチレン(2mL)溶液に、トリエチルアミン(46 μL , 0.331mmol)と塩化アセチル(8 μL , 0.114mmol)を加えて終夜撹拌した。反応液に塩化メチレン(10mL)と飽和食塩水(10mL)を加え分液した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後濃縮して得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=96:4)により精製し、標記化合物(29.3mg, 収率84%)を得た。

アモルファス

IR (KBr) ν_{max} 3437, 3319, 3194, 2930, 2855, 1648, 1555, 1501, 1439, 1372, 1246, 1122, 1056, 996, 960, 824, 736, 475 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.06–1.19 (1H, m), 1.64–2.01 (6H, m), 2.13 (1H, br s), 2.40 (1H, br t, $J = 10.7$ Hz), 2.64 (1H, br t, $J = 10.7$ Hz), 3.24–3.61 (8H, m), 5.43 (2H, br s), 5.90 (1H, br s), 6.90 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 6.99 (2H, br s), 8.47 (1H, d, $J = 5.4$ Hz);

HRMS m/z : found $[\text{M} + \text{H}]^+$ 392.1769, calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 392.1756.

[0337] (実施例165) 3-アミノ-4-(3-[(2-(ヘキサノイルアミノ)エトキシ)メチル]ピペリジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド (例示化合物番号1-181)

ヘキサン酸 (1.03mL, 8.27mmol)、N-ヒドロキシスクシンイミド (1.0g, 8.69mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド 塩酸塩 (1.66g, 8.68mmol) の塩化メチレン (30mL) 溶液を室温で終夜撹拌した。反応混合物に飽和食塩水 (30mL) を加え抽出操作を行なった。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥したのち、ろ過濃縮し、活性エステルの粗生成物を得た。

[0338] 粗製の活性エステル (16.6mg, 0.078mmol) と実施例161で製造した 3-アミノ-4-{3-[(2-アミノエトキシ)メチル]ピペリジン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド 二塩酸塩 (32.9mg, 0.078mmol) の塩化メチレン (2mL) 溶液にトリエチルアミン (38 μL , 0.273mmol) を加えて、終夜撹拌した。反応混合物に塩化メチレン (15mL) と飽和食塩水 (5mL) を加えて分液した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後濃縮して得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=95:5) を用いて精製し、標記化合物 (23.3mg, 収率67%) を得た。

アモルファス

IR (KBr) ν_{max} 3440, 3321, 3191, 2929, 2858, 1645, 1579, 1502, 1457, 1373, 1346, 1247, 1122, 1057, 960, 824, 736, 557 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.86 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.06–1.18 (1H, m), 1.20–1.33 (4H, m), 1.53–1.64 (2H, m), 1.72–1.96 (3H, m), 2.06–2.18 (3H, m), 2.41 (1H, br t, $J = 10.7$ Hz), 2.62 (1H, br t, $J = 10.7$ Hz), 3.25–3.56 (8H, m), 5.43 (2H, br s), 5.84 (1H, br s), 6.87 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 6.97 (2H, br s), 8.44 (1H, d, $J = 5.1$

Hz);

HRMS m/z : found $[M + H]^+$ 448.2383, calcd for $C_{22}H_{34}N_5O_3S$ $[M + H]^+$ 448.2382.

[0339] (実施例166) 3-アミノ-4-{3-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)プロピル]ピペリジン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド (例示化合物番号1-101)

(166a) ベンジル 3-(3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-1-カルボキシラート
J. Org. Chem., 1964, 29, 1736-1738を参考に合成した3-ピペリジン-3-イルプロパン-1-オール(9.86g, 68.8mmol)とトリエチルアミン(11.5mL, 82.6mmol)を塩化メチレン(69mL)に溶解し、氷冷下、クロロ炭酸ベンジル(10.8mL, 75.7mmol)の塩化メチレン(35mL)溶液を滴下した。滴下後、室温で2時間攪拌し、反応液に水(70mL)を加え分液した。水層を塩化メチレン(50mL×2)でさらに抽出し、合わせた抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3:1~1/1)にて精製し、10.13g(収率53%)の標記目的化合物を得た。

微黄色油状物

IR (film) ν_{\max} 3445, 2935, 2857, 1699, 1435, 1261, 1238 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.01-1.72 (8H, m), 1.75-1.90 (1H, m), 2.41-2.66 (1H, m), 2.76-2.91 (1H, m), 3.54-3.69 (2H, m), 3.87-4.12 (2H, m), 5.12 (2H, br.s), 7.26-7.42 (5H, m);

MS (FAB) m/z : 278 $[M+H]^+$, 258, 242, 234.

(166b) ベンジル 3-[3-(2-tert-ブトキシ-2-オキシエトキシ)プロピル]ピペリジン-1-カルボキシラート

ベンジル 3-(3-ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシラートに代えて、実施例166(166a)で製造したベンジル 3-(3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-1-カルボキシラートを用いて、実施例159(159a)に記載された方法に従って反応を行ない、標記化合物を得た。

無色液体

IR (film) ν_{\max} 2936, 1749, 1701, 1431, 1237, 1136 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.08–1.86 (9H, m), 1.47 (9H, s), 2.80 (1H, t, $J = 11.7$ Hz), 3.46–3.49 (2H, m), 3.92 (2H, s), 3.98–4.11 (3H, m), 5.10 (2H, brs), 7.26–7.33 (5H, m);

MS (FAB) m/z : 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 390, 336, 258, 256, 91.

(166c) (3-{1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]ピペリジン-3-イル}プロポキシ)酢酸

実施例166(166b)で製造したベンジル 3-[3-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエトキシ)プロピル]ピペリジン-1-カルボキシレート(1.80g, 4.60mmol)のメタノール/水(2:1)(15mL)懸濁液に、水酸化リチウムを加え、室温で17時間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物に水(100mL)と塩化メチレン(50mL)を加えて分液した。得られた水層に1N塩酸(30mL)を加え、塩化メチレン(100mL)で3回抽出した。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、標記化合物の粗生成物(1.54g)を得た。

黄色液体

IR (film) ν_{max} 3065, 2937, 1760, 1698, 1440, 1263, 1137, 699 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.03–1.17 (1H, m), 1.18–1.54 (4H, m), 1.56–1.74 (3H, m), 1.76–1.89 (1H, m), 2.47–2.65 (1H, m), 2.78–2.95 (1H, m), 3.44–3.61 (2H, m), 3.90–4.11 (2H, m), 4.08 (2H, s), 5.12 (2H, s), 7.27–7.40 (5H, m);

MS (FAB) m/z : 336 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 273, 242, 226, 180.

(166d) ベンジル 3-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)プロピル]ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例166(166c)で製造した(3-{1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]ピペリジン-3-イル}プロポキシ)酢酸を用いて、実施例159(159c)に記載された方法に従い反応を行なって、標記化合物を得た。

無色液体

IR (film) ν_{max} 3457, 2935, 1698, 1434, 1362, 1237, 1119, 764, 699 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.02–1.16 (1H, m), 1.18–1.36 (2H, m), 1.37–1.53 (2H, m), 1.54–1.72 (3H, m), 1.80–1.90 (1H, m), 2.40–2.65 (1H, m), 2.74–2.88 (1H,

m), 3.34–3.56 (4H, m), 3.68–3.76 (2H, m), 3.89–4.18 (2H, m), 5.12 (2H, s),
7.27–7.43 (5H, m);

MS (FAB) m/z : 322 $[M+H]^+$, 278, 242, 226, 186.

(166e) 2-(3-ピペリジン-3-イルプロポキシ)エタノール

実施例166(166d)で製造したベンジル 3-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)プロピル]
ピペリジン-1-カルボキシラートを用いて、実施例159(159d)に記載された方法
に従い反応を行ない、標記化合物を得た。

黄色液体

IR (film) ν_{\max} 3296, 2930, 1450, 1112, 893 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.96–1.08 (1H, m), 1.16–1.29 (2H, m), 1.39–1.50
(2H, m), 1.53–1.68 (3H, m), 1.73–1.87 (1H, m), 2.23 (1H, t, $J = 10.3$ Hz), 2.53 (1H,
dt, $J = 2.9, 12.2$ Hz), 3.00 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 3.06 (1H, d, $J = 11.7$ Hz),
3.43–3.50 (2H, m), 3.51–3.55 (2H, m), 3.73 (2H, t, $J = 4.9$ Hz);

MS (FAB) m/z : 188 $[M+H]^+$, 126, 96, 44.

(166f) 4-{3-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)プロピル]ピペリジン-1-イル}-2-
チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

実施例166(166e)で製造した2-(3-ピペリジン-3-イルプロポキシ)エタノール
を用いて、実施例121(121c)に記載された方法に従って反応を行い、標記化合物
を得た。

褐色粉末

Mp 112–116 $^{\circ}\text{C}$;

IR (KBr) ν_{\max} 3526, 3117, 2940, 2210, 1625, 1547, 1461, 1313, 1249, 1128, 953,
800 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.17–1.46 (3H, m), 1.56–1.77 (4H, m), 1.83–1.90
(1H, m), 1.94–2.02 (1H, m), 2.15 (1H, brs), 2.85 (1H, dd, $J = 10.5, 13.2$ Hz), 3.16
(1H, dt, $J = 2.9, 13.2$ Hz), 3.40 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.55 (2H, t, $J = 4.4$ Hz), 3.74
(2H, t, $J = 4.4$ Hz), 4.07–4.18 (2H, m), 6.27 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.33 (1H, d, $J =$
7.3 Hz), 12.15 (1H, brs);

MS (FAB) m/z : 322 $[M+H]^+$, 273, 242, 226, 180.

(166g) 3-アミノ-4-{3-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)プロピル]ピペリジン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例166(166f)で製造した4-{3-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)プロピル]ピペリジン-1-イル}-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用いて、実施例5(5c)に記載の方法に従って反応を行ない、標記化合物を得た。

淡黄色泡状物質

IR (KBr) ν_{\max} 3326, 2933, 1649, 1580, 1502, 1448, 1373, 1248, 1114, 1057, 960 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.96-1.14 (1H, m), 1.27-1.41 (2H, m), 1.57-1.83 (4H, m), 1.84-2.03 (3H, m), 2.24-2.36 (1H, m), 2.58-2.71 (1H, m), 3.34-3.45 (2H, m), 3.48 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.51-3.55 (2H, m), 3.70-3.75 (2H, m), 5.27 (2H, brs), 6.86 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 6.98 (2H, brs), 8.44 (1H, d, $J = 5.5$ Hz);

MS (FAB) m/z : 379 $[M+H]^+$, 362, 258, 242, 226, 165;

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0.50\text{H}_2\text{O}$: C, 55.79; H, 7.02; N, 14.46; S, 8.27. Found: C, 55.56; H, 6.87; N, 14.31, S, 8.24.

[0340] (実施例167) 3-アミノ-4-(3-{3-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキシエトキシ]プロピル}ピペリジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-157)

(167a) ベンジル 3-{3-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキシエトキシ]プロピル}ピペリジン-1-カルボキシラート

実施例166(166c)で製造した(3-{1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]ピペリジン-3-イル}プロポキシ)酢酸を用いて、実施例116(116a)に記載された方法に従い反応を行なって、標記化合物を得た。

無色液体

IR (film) ν_{\max} 2935, 1699, 1433, 1261, 1112 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.06-1.86 (9H, m), 2.81 (1H, dt, $J = 3.0, 11.7$ Hz),

2.95–3.00 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.48 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.99–4.15 (2H, m), 4.12 (2H, s), 5.12 (2H, brs), 7.35–7.36 (5H, m);

MS (FAB) m/z : 363 $[M+H]^+$, 319, 273, 255, 227, 165, 91, 63.

(167b) N, N-ジメチル-2-(3-ピペリジン-3-イルプロポキシ)アセトアミド

実施例167(167a)で製造したベンジル 3-{3-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエトキシ]プロピル}ピペリジン-1-カルボキシラートを用いて、実施例162(162b)に記載された方法に従い反応を行ない、標記化合物を得た。

淡黄色液体

IR (film) ν_{\max} 3432, 2932, 1650, 1415, 1271, 1114 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.99–1.84 (9H, m), 2.25 (1H, t, $J = 11.7$ Hz), 2.54 (1H, dt, $J = 2.9, 11.7$ Hz), 2.96–3.07 (2H, m), 2.96 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.48 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.12 (2H, s);

MS (FAB) m/z : 229 $[M+H]^+$, 165, 63.

(167c) 2-{3-[1-(3-シアノ-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]プロポキシ}-N, N-ジメチルアセトアミド

実施例167(167b)で製造したN, N-ジメチル-2-(3-ピペリジン-3-イルプロポキシ)アセトアミドを用いて、実施例121(121c)に記載された方法に従い反応を行ない、標記化合物を得た。

黄色粉末

Mp 186–187 $^{\circ}\text{C}$;

IR (KBr) ν_{\max} 2935, 2205, 1619, 1514, 1302, 1244, 1114, 781 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.19–1.99 (9H, m), 2.84 (1H, dd, $J = 10.7, 13.2$ Hz), 2.96 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.17 (1H, dt, $J = 2.9, 13.2$ Hz), 3.52 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.10–4.16 (2H, m), 4.14 (2H, s), 6.28 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 11.45 (1H, brs);

MS (FAB) m/z : 363 $[M+H]^+$, 347, 273, 246, 219, 165;

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5\text{S} \cdot 0.04\text{H}_2\text{O}$: C, 59.52; H, 7.24; N, 15.43; S, 8.83. Found: C, 59.28; H, 7.09; N, 15.42; S, 8.76.

(167d) 3-アミノ-4-(3-{3-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエトキシ]プロピル}ピペリジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例167(167c)で製造した2-{3-[1-(3-シアノ-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]プロポキシ}-N, N-ジメチルアセトアミドを用いて、実施例5(5c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

白色泡状物質

IR (KBr) ν_{\max} 3437, 3324, 2933, 1646, 1579, 1500, 1371, 1112, 960 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.99-1.07 (1H, m), 1.83-1.87 (2H, m), 1.63-1.81 (4H, m), 1.85-1.90 (1H, m), 1.95-2.00 (1H, m), 2.27-2.83 (1H, m), 2.62 (1H, t, J = 10.7 Hz), 2.95 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.39 (2H, brd, J = 9.8 Hz), 3.51 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.13 (2H, s), 5.27 (2H, brs), 6.88 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.01 (1H, brs), 8.46 (1H, d, J = 5.4 Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{N}_5\text{S}$ 420.2069, found 420.2058;

MS (ESI) m/z: 420 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 403;

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 0.86\text{H}_2\text{O}$: C, 55.22; H, 7.12; N, 16.10; S, 7.37. Found: C, 55.21; H, 6.93; N, 16.11; S, 7.10.

[0341] (実施例168) 3-アミノ-4-(3-{3-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]プロピル}ピペリジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩(例示化合物番号1-143)

(168a) N, N-ジメチル-2-(3-ピペリジン-3-イルプロポキシ)エタンアミン
0°Cにて、水素化リチウムアルミニウム(490mg, 12.9mmol)のテトラヒドロフラン(5ml)懸濁液に、実施例167(167b)で製造したN, N-ジメチル-2-(3-ピペリジン-3-イルプロポキシ)アセトアミド(974mg, 4.3mmol)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液を滴下し、室温で1時間攪拌した。0°Cにて、反応液にテトラヒドロフラン(25ml)及び1N水酸化ナトリウム(2.5ml)を加え、30分攪拌後、硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をセライトにてろ過し、濾液を減圧下濃縮し、粗製の標記目的化合物(900

mg, 収率98%)を得た。

無色液体

IR (film) ν_{\max} 2934, 2854, 1466, 1271, 1118, 666 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.97–1.85 (9H, m), 2.26 (6H, s), 2.19–2.26 (1H, m), 2.49 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 2.47–2.54 (1H, m), 3.00 (2H, t, $J = 13.7$ Hz), 3.40 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.50 (2H, t, $J = 5.9$ Hz);

MS (EI) m/z : 213 $[\text{M}-\text{H}]^+$, 205, 182, 170, 144, 142, 126, 124, 96, 84, 71, 58, 41, 40.

(168b) 3-アミノ-4-(3-{3-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]プロピル}ピペリジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

実施例168(168a)で製造したN, N-ジメチル-2-(3-ピペリジン-3-イルプロポキシ)エタンアミンを用いて、実施例133(133b)に記載された方法に従い反応を行ない、3-アミノ-4-(3-{3-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]プロピル}ピペリジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミドを得たのち、4N塩酸-酢酸エチル溶液と混合し、混合物を濃縮することで標記化合物を得た。

黄色泡状物質

IR (KBr) ν_{\max} 3319, 3166, 2942, 1650, 1609, 1480, 1387, 1259, 1115, 753 cm^{-1} ;

^1H NMR(CD_3OD , 500 MHz) δ 1.31–1.97 (9H, m), 2.91 (6H, s), 2.86–2.94 (1H, s), 3.31–3.36 (3H, m), 3.53–3.55 (2H, m), 3.74–3.76 (2H, m), 3.93–3.96 (2H, m), 7.25 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 6.8$ Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ 406.2277, found 406.2280;

MS (ESI) m/z : 406 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 363;

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} \cdot 2.6\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 44.58; H, 7.05; N, 13.00; Cl, 17.55.

Found: C, 44.22; H, 7.94; N, 12.52; Cl, 17.68.

[0342] (実施例169) 3-アミノ-4-(3-{3-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]プロピル}ピペリジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-146)

(169a) ベンジル 3-[3-(2-シアノエトキシ)プロピル]ピペリジン-1-カルボキシラート

実施例166(166a)で製造したベンジル 3-(3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-1-カルボキシラートを用いて、実施例156(156a)に記載された方法に従い反応を行ない、標記化合物を合成した。収率73%。

無色油状物

IR (film) ν_{\max} 2937, 2860, 2251, 1699, 1432, 1261, 1237 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.03-1.14 (1H, m), 1.18-1.34 (2H, m), 1.37-1.51 (2H, m), 1.56-1.70 (3H, m), 1.80-1.88 (1H, m), 2.42-2.62 (3H, m), 2.78-2.87 (1H, m), 3.40-3.51 (2H, m), 3.57-3.67 (2H, m), 3.91-4.15 (2H, m), 5.12 (2H, br.s), 7.29-7.38 (5H, m);

MS (FAB) m/z : 331 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 223, 195.

(169b) ベンジル 3-[3-(3-アミノプロピル)プロピル]ピペリジン-1-カルボキシルート

実施例169(169a)で製造したベンジル 3-[3-(2-シアノエトキシ)プロピル]ピペリジン-1-カルボキシラートを用いて、実施例157(157a)に記載された方法に従い反応を行ない、標記化合物(定量的)を得た。

淡褐色油状物

IR (film) ν_{\max} 3376, 2936, 2858, 1699, 1432 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.96-1.72 (8H, m), 1.77-1.98 (3H, m), 2.38-2.56 (1H, m), 2.72-2.88 (1H, m), 2.94-3.12 (1H, m), 3.28-3.60 (5H, m), 3.86-4.12 (2H, m), 5.10 (2H, br.s), 7.20-7.38 (5H, m);

MS (FAB) m/z : 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 316, 273.

(169c) ベンジル 3-{3-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]プロピル}ピペリジン-1-カルボキシラート

実施例169(169b)で製造したベンジル 3-[3-(3-アミノプロピル)プロピル]ピペリジン-1-カルボキシルートを用いて、実施例157(157b)に記載された方法に従い反応を行ない、標記化合物を得た。収率94%。

無色油状物

IR (film) ν_{\max} 3287, 2935, 2854, 2764, 1620, 1558, 1464 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.99–1.90 (11H, m), 2.22 (6H, s), 2.33 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.38–2.61 (1H, m), 2.74–2.86 (1H, m), 3.31–3.48 (4H, m), 3.92–4.17 (2H, m), 5.12 (2H, br.s), 7.25–7.41 (5H, m);

MS (FAB) m/z : 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 349, 273, 227.

(169d) N, N-ジメチル-3-(3-ピペリジン-3-イルプロポキシ)プロパン-1-アミン

実施例169(169c)で製造したベンジル 3-{3-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]プロピル}ピペリジン-1-カルボキシラートを用いて、実施例128(128d)に記載された方法に従い反応を行なって、標記化合物を得た。収率94%。

無色油状物

IR (film) ν_{\max} 3287, 2935, 2854, 2764, 1620, 1558, 1464 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.95–1.07 (1H, m), 1.12–1.28 (2H, m), 1.33–1.50 (2H, m), 1.51–1.67 (2H, m), 1.68–1.87 (4H, m), 2.15–2.26 (1H, m), 2.23 (6H, s), 2.29–2.37 (2H, m), 2.52 (1H, dt, $J = 11.7, 2.7$ Hz), 2.95–3.08 (2H, m), 3.39 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.44 (2H, t, $J = 6.6$ Hz);

MS (EI) m/z : 228 M^{+} , 219, 184.

(169e) 3-アミノ-4-(3-{3-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]プロピル}ピペリジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例169(169d)で製造したN, N-ジメチル-3-(3-ピペリジン-3-イルプロポキシ)プロパン-1-アミンを用いて、実施例133(133b)に記載された方法に従い反応を行なって、標記化合物を得た。収率15%。

褐色アモルファス

IR (film) ν_{\max} 3439, 3321, 3172, 2936, 2855, 2816, 1652, 1580, 1500 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.97–1.11 (1H, m), 1.27–1.38 (2H, m), 1.54–1.68 (1H, m), 1.69–1.83 (4H, m), 1.84–1.92 (1H, m), 1.93–2.02 (1H, m), 2.22 (6H, s), 2.26–2.37 (3H, m), 2.57–2.67 (1H, m), 3.35–3.47 (6H, m), 5.33 (2H, br.s), 6.87

(1H, d, J = 5.4 Hz), 7.02 (2H, br.s), 8.46 (1H, d, J = 5.4 Hz);

MS (FAB) m/z: 420 [M+H]⁺, 377, 335, 273;

Anal. Calcd for C₂₁H₃₃N₅O₅S•0.5H₂O: C, 58.85; H, 8.00; N, 16.34, S, 7.48. Found: C, 59.17; H, 7.64; N, 16.12, S, 7.12.

[0343] (実施例170) 3-アミノ-4-[2-(メキシメチル)モルホリン-4-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-190)

(170a) 4-[2-(メキシメチル)モルホリン-4-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

2-(メキシメチル)モルホリン 塩酸塩(J. Med. Chem. , 37, 2791, (1994))を塩基処理して得られる2-(メキシメチル)モルホリンを用いて、実施例121(121c)と同様の反応を行い、標記化合物を得た。

淡黄色粉末

Mp 200-202 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3122, 2895, 2208, 1621, 1545, 1514, 1445, 1303, 1251, 1099, 1011, 783, 424 cm⁻¹;

¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 3.08 (1H, dd, J = 2.7, 13.7 Hz), 3.23-3.28 (1H, m), 3.27 (3H, s), 3.37 (1H, dd, J = 4.3, 10.2 Hz), 3.42 (1H, dd, J = 5.1, 10.2 Hz), 3.56 (1H, dt, J = 2.0, 11.4 Hz), 3.64-3.68 (1H, m), 3.90-4.01 (3H, m), 6.49 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.50 (1H, d, J = 7.8 Hz), 12.73 (1H, brs);

MS (FAB) m/z: 266 [M+H]⁺, 265, 232, 220, 214, 180, 65, 63, 51, 39, 31, 23.

(170b) 3-アミノ-4-[2-(メキシメチル)モルホリン-4-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例170(170a)で製造した4-[2-(メキシメチル)モルホリン-4-イル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用いて、実施例5(5c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

白色粉末

Mp 109-112 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3420, 3319, 3171, 2885, 1651, 1580, 1500, 1371, 1245, 1099, 1003,

825, 743 cm^{-1} ;

^1H NMR((DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.56-2.65 (1H, m), 2.80-2.88 (1H, m), 3.20 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 3.26 (3H, s), 3.29-3.31 (1H, m), 3.35 (1H, dd, $J = 5.5, 10.2$ Hz), 3.41 (1H, dd, $J = 5.5, 10.6$ Hz), 3.83-4.00 (3H, m), 6.92 (2H, brs), 7.02 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.12 (2H, brs), 8.43 (1H, d, $J = 5.5$ Hz);

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}_3\text{S}$ 323.1178, found 323.1178;

MS (ESI) m/z : 323 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 306;

Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 0.44\text{H}_2\text{O}$: C, 50.91; H, 5.76; N, 16.96; S, 9.71. Found: C, 51.03; H, 5.53; N, 17.35; S, 9.32.

[0344] (実施例171) 3-アミノ-4-{3-[(2-モルホリン-4-イル-2-オキシエトキシ)メチル]ピペリジン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(例示化合物番号1-229)

(171a) ベンジル 3-[(2-モルホリン-4-イル-2-オキシエトキシ)メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート

ジエチルアミンに代えてモルホリンを用い、実施例163(163a)に記載された方法に従い反応を行ない、標記化合物を得た。

無色液体

IR (film) ν_{max} 3507, 1698, 1434, 1360, 1236, 1115 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.18-1.30 (1H, m), 1.41-1.57 (1H, m), 1.62-1.72 (1H, m), 1.75-1.90 (2H, m), 2.66-2.79 (1H, m), 2.84-2.96 (1H, m), 3.30-3.74 (10H, m), 3.91-4.16 (4H, m), 5.12 (2H, s), 7.27-7.40 (5H, m);

MS (FAB) m/z : 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 333, 269, 241, 230, 186.

(171b) 4-[(ピペリジン-3-イルメトキシ)アセチル]モルホリン

実施例171(171a)で製造したベンジル 3-[(2-モルホリン-4-イル-2-オキシエトキシ)メチル]ピペリジン-1-カルボキシレートを用い、実施例163(163b)に記載された方法に従い反応を行ない、標記化合物を得た。

淡黄色液体

IR (film) ν_{\max} 3320, 2924, 1650, 1441, 1274, 1115 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.05–1.23 (1H, m), 1.39–1.55 (1H, m), 1.60–1.86 (3H, m), 2.37 (1H, dd, $J = 10.1, 11.7$ Hz), 2.55 (1H, dt, $J = 2.7, 11.7$ Hz), 3.00 (1H, brd, $J = 12.1$ Hz), 3.12 (1H, brd, $J = 12.1$ Hz), 3.30–3.35 (2H, m), 3.50–3.56 (2H, m), 3.57–3.63 (2H, m), 3.64–3.71 (4H, m), 4.11 (2H, s);

MS (FAB) m/z : 243 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 165, 96.

(171c) 4-{3-[(2-モルホリン-4-イル-2-オキシエトキシ)メチル]ピペリジン-1-イル}-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

実施例171(171b)で製造した4-[(ピペリジン-3-イルメトキシ)アセチル]モルホリンを用い、実施例163(163c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

黄色粉末

Mp 172–177 $^{\circ}\text{C}$;

IR (KBr) ν_{\max} 3195, 2926, 2205, 1619, 1516, 1446, 1301, 1241, 115, 781 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.33–1.44 (1H, m), 1.65–1.77 (1H, m), 1.84–1.93 (2H, m), 2.03–2.14 (1H, m), 3.10 (1H, dd, $J = 10.3, 13.2$ Hz), 3.27 (1H, brt, $J = 11.2$ Hz), 3.41 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 3.45–3.53 (3H, m), 3.58–3.65 (2H, m), 3.66–3.73 (4H, m), 4.09 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.14–4.22 (3H, m), 6.32 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 11.74 (1H, brs);

MS (FAB) m/z : 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 345, 262, 232, 230;

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: C, 57.43; H, 6.43; N, 14.88; S, 8.52. Found: C, 57.18; H, 6.47; N, 14.84, S, 8.44.

(171d) 3-アミノ-4-{3-[(2-モルホリン-4-イル-2-オキシエトキシ)メチル]ピペリジン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例171(171c)で製造した4-{3-[(2-モルホリン-4-イル-2-オキシエトキシ)メチル]ピペリジン-1-イル}-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルを用い、実施例5(5c)に記載された方法と同様に反応を行ない、標記化合物を得た。

淡黄色粉末

Mp 163–165 °C;

IR (KBr) ν_{max} 3451, 3156, 2931, 1649, 1579, 1501, 1366, 1116 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.09–1.23 (1H, m), 1.73–1.97 (3H, m), 2.10–2.20 (1H, m), 2.40–2.52 (1H, m), 2.57–2.68 (1H, m), 3.33–3.74 (12H, m), 4.14 (2H, d, J = 3.9 Hz), 5.29 (2H, brs), 6.89 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.99 (2H, brs), 8.47 (1H, d, J = 5.4 Hz);

MS (FAB) m/z: 434 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 417, 391, 320, 272, 244, 202, 165;

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$: C, 55.41; H, 6.28; N, 16.15; S, 7.40. Found: C, 55.07; H, 6.30; N, 16.10, S, 7.37.

[0345] (製剤例)

(製剤例1) 散剤

実施例94の化合物 5g、乳糖 895gおよびトウモロコシデンプン 100gをブレンダーで混合することにより、散剤をえることができる。

(製剤例2) 顆粒剤

実施例74の化合物 5g、乳糖 865gおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 100gを混合した後、10%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液 300gを加えて練合する。これを押し出し造粒機を用いて造粒し、乾燥すると顆粒剤が得られる。

(製剤例3) 錠剤

実施例66の化合物 5g、乳糖 90g、トウモロコシデンプン 34g、結晶セルロース 20gおよびステアリン酸マグネシウム 1gをブレンダーで混合した後、錠剤機で打錠することにより、錠剤が得られる。

(試験例)

(試験例1) 骨芽細胞分化試験

マウス骨髄由来のストローマ細胞であるST2細胞(入手先:理化学研究所)を用いた。本試験において、非働化した牛胎児血清(入手先:Hyclone社、FBS)を10%(v/v)、Penicillin – Streptomycin, Liquid(入手先:GIBCO BRL Cat.No.15140-122)を1%(v/v)となるように混合した α -MEM培地(入手先:GIBCO BRL Cat.No.10370-021)(以下

10%-FBS- α MEMと略す)を用いた。本試験での培養はすべてCO₂インキュベーター内(37℃、95%湿度、5%CO₂)で行った。

[0346] 上記の細胞を0.25 %トリプシン溶液(入手先:GIBCO BRL Cat.No.15050-065)2 mLで剥離させ、10%-FBS- α MEM 10 mLを加え細胞を分散させた後、遠心分離により(25℃, 800 rpm, 5分間)細胞を回収した。回収した細胞を10%-FBS- α MEMを用いて、4万 cells/mLの細胞懸濁液を調製した。細胞懸濁液を96穴マイクロプレート(Falcon社)に、4,000個/wellになるように100 μ Lずつ各ウェルに分注し、24時間培養した。下記のコントロール群を除くウェルには、化合物を終濃度0.01、0.03、0.1、0.3 μ g/mlになるように分注した。コントロール群のウェルには最終濃度0.1%(v/v)のDMSOを分注した。4日間培養後、各群に対してアルカリホスファターゼ(ALP)活性の測定を行った。

[0347] ALP活性の測定は、以下のように行った。即ち、培養プレートの各ウェルの培地を全量除去した後、Dulbecco'sリン酸バッファー(入手先:GIBCO BRL Cat.No.14190-144)100 μ Lで分注し除去することにより、各wellを2回ずつ洗浄した。10 mM MgCl₂、2%(v/v)TritonX-100(Sigma社)を含む細胞溶解液を作製し、細胞溶解液を50 μ L/wellで分注し室温で5分、攪拌した。50 mMジエタノールアミン(和光純薬 Cat.No.099-03112)、20 mM p-ニトロフェニルホスファイト(和光純薬 Cat.No.147-02343)を含むALP基質溶液を作成し、ALP基質溶液を50 μ L/well分注し、室温で10分間放置後、マイクロプレートリーダー(Bio-rad社)を用いて吸光度を測定した。各プレートのコントロール群の測定値を100 %とした際の、被験化合物添加群のアルカリホスファターゼ活性増加率(%)を算出し、骨芽細胞の分化度として評価した。

[0348] 本試験において、実施例14、16、17、24、29、57、58、59、64、65、66、68、72、74、76、77、83、84、93、94、96、97、98、99、101及び106の化合物は、0.03 μ g/mLで、150%以上のアルカリホスファターゼ活性増加率を示した。

(試験例2) 破骨細胞形成抑制試験

18日齢ICRマウスを日本SLCより購入し、以下の実験に供した。マウスを頸椎脱臼死させ、左右大腿骨及び脛骨を摘出した。摘出した大腿骨及び脛骨の周囲の組織を

除去した後、はさみで細かくミンスした。ミンスした大腿骨及び脛骨に15%-FBS- α MEM 10 mLを加え1分間攪拌後、上清を採取し、セルストレーナー(Becton Dickinson社)で濾過した。15%-FBS- α MEMを用いて、50万 cells/mLの細胞懸濁液を調製した。細胞懸濁液を96穴マイクロプレート(Falcon社)に、5万個/wellになるように100 μ Lずつ各ウェルに分注し、24時間培養した。各ウェルは終濃度20 nMの活性型ビタミンD3(Sigma社、Cat.No.D1530)を分注した。下記のコントロール群を除くウェルには、化合物を終濃度0.01、0.03、0.1、0.3 μ g/mlになるように分注した。コントロール群のウェルには最終濃度0.1%(v/v)のDMSOを分注した。5日間培養後、各群に対して酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ(TRAP)活性の測定を行った。

[0349] TRAP活性の測定は、以下のように行った。即ち、培養プレートの各ウェルの培地を全量除去した後、Dulbecco'sリン酸バッファー(GIBCO BRL Cat.No.14190-144) 100 μ Lで分注し除去することにより、各wellを2回ずつ洗浄した。アセトン・エタノール混合液(1:1)で1分間保定後、保定液を除去し、Lewkocyte acid phosphataseキット(Sigma社、Cat.No.387-A)を用い37度で30分間染色した。染色液を除去後、10% sodium dodecylsulfate(和光純薬 Cat.No.191-07145) 100 μ Lを分注し5分間攪拌後、マイクロプレートリーダー(Bio-rad社)を用いて吸光度を測定した。各プレートのコントロール群の測定値を100 %とした際の、被験化合物添加群のTRAP活性低下率(%)を算出し、破骨細胞形成抑制活性として評価した。

[0350] 本試験において、実施例57、65、66、72、83、94、97、99、101及び106の化合物は優れた破骨細胞形成抑制作用を示した。

(試験例3) 骨密度への影響

8週齢雌性F344ラットをチャールスリバーより購入し以下の実験に用いた。ケタミン(12.5 mg/ml)・キシラジン(2.5 mg/ml)混合液を0.25 ml/100 gの容量で腹腔内投与して麻酔した後、卵巣摘出又は偽手術を施した。手術翌日より0.5%carboxymethyl cellulose sodium salt溶液(和光純薬 Cat.No.039-01335)に懸濁した被験化合物を一日一回、週6日経口投与した。投与6週後、ケタミン・キシラジン麻酔下腹部大動脈より全採血して安楽死させ、左右大腿骨を摘出した。

[0351] 摘出した大腿骨は、軟部組織を除去した後、DXA装置DCS-600R(アロカ株式会社

)を用いて骨密度測定した。骨密度は、大腿骨全体、並びに、全体を三等分して近位端、骨幹部及び遠位端部分に分けて評価した。

[0352] 本試験において、実施例57の化合物は、10mg/kgで有意に骨密度を上昇させた。

(試験例4) 骨折治癒への影響

12週齢雌性F344ラットをチャールスリバーより購入し以下の実験に用いた。ケタミン・キシラジン麻酔下Liらの方法(J.Bone Miner.Res 1999,14:969-979)に準じ骨折術を行った。手術翌日より0.5%carboxymethyl cellulose sodium salt溶液(和光純薬 Cat.No.039-01335)に懸濁した被験化合物を一日一回、週6日経口投与した。投与39日後、ケタミン・キシラジン麻酔下腹部大動脈より全採血して安楽死させ、大腿骨を摘出した。

摘出した大腿骨は、軟部組織を除去した後、骨強度測定装置MZ-500D(株式会社 マルト-)を用いて測定した。3点曲げ試験を行い最大荷重で評価した。

[0353] 本試験において、実施例57の化合物は、有意に骨折治癒を改善した。

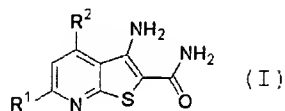
産業上の利用可能性

[0354] 本発明の一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩は、骨形成を促進する作用、骨吸収を抑制する作用及び／又は骨密度を改善する作用を有するので、医薬{特に、骨疾患[例えば、骨粗鬆症(例えば、閉経後骨粗鬆症、老人性骨粗鬆症又はステロイドや免疫抑制剤の使用による続発性骨粗鬆症)、関節リウマチに伴う骨減少症若しくは骨破壊、骨ペーজেット病、骨折、又は小人症に起因する骨形成不全]又は変形性関節症の予防若しくは治療のための医薬}として有用である。

請求の範囲

[1] 下記一般式(I)

[化1]

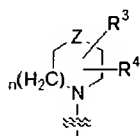


[式中、

R^1 は、水素原子、シクロプロピル基又は C_1-C_6 アルキル基を示し、

R^2 は、 R^aS- 、 R^aO- 、 R^aNH- 、 $R^a(R^b)N-$ 又は

[化2]



を有する基を示し、

R^a 及び R^b は、同一若しくは異なって、それぞれ、置換基群 α 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基;置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_3-C_8 シクロアルキル基;置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び/若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロシクリル基;置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール基;又は、置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び/若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロアリール基を示し、

R^3 及び R^4 は、同一若しくは異なって、それぞれ、水素原子;置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される1個の基;置換基群 γ から選択される基で置換された C_1-C_6 アルキル基;又は、置換基群 γ から選択される基で置換された C_1-C_6 アルコキシ基を示し、

更に、 R^3 及び R^4 は、 R^3 及び R^4 がとなりあった炭素原子に結合している場合、それらが結合している炭素原子を含めて、置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から

選択される基で置換されていてもよい C_3-C_8 シクロアルキル基;置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び/若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロシクリル基;置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール基;又は、置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び/若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロアリール基を形成していてもよく、

Zは、単結合;二重結合;酸素原子;硫黄原子;スルフィニル;スルホニル;又は式 R^5 N<を有する基を示し、

R^5 は、水素原子;置換基群 α 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基;置換基群 α 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_2-C_6 アルケニル基;置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_3-C_8 シクロアルキル基;置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び/若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロシクリル基;置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール基;置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び/若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロアリール基;ホルミル基;置換基群 α 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_2-C_7 アルキルカルボニル基;置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び/若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロシクリルカルボニル基;置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_7-C_{11} アリールカルボニル基;置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び/若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロアリールカルボニル基;置換基群 α 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルスルホニル基;置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリー

ルスルホニル基;置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてよい、硫黄原子、酸素原子及び/若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロアリールスルホニル基;置換基群 α 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてよい C_2-C_7 アルコキシカルボニル基;置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてよい C_7-C_{11} アリーロキシカルボニル基;又は式 $R^e(R^d)N-CO-$ (式中、 R^e 及び R^d は、同一若しくは異なって、それぞれ、水素原子、又は、置換基群 α 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてよい C_1-C_6 アルキル基を示す)を有する基を示し、

n は、1乃至4の整数を示し、

置換基群 α は、ハロゲン原子;ニトロ基;シアノ基;ヒドロキシ基;式 R^6-CO- 、式 $R^e(R^f)N-$ 、式 $R^e(R^f)N-CO-$ 若しくは式 $R^e(R^f)N-SO_2-$ を有する基(式中、 R^6 は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロゲン化アルキル基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、ヒドロキシ基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_6-C_{10} アリール基又は C_6-C_{10} アリーロキシ基を示し、 R^e 及び R^f は、同一若しくは異なって、それぞれ、水素原子; C_1-C_6 アルキル基; C_1-C_6 アルコキシ基; C_6-C_{10} アリール基;硫黄原子、酸素原子及び/若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロアリール基;ホルミル基; C_2-C_7 アルキルカルボニル基; C_2-C_7 アルコキシカルボニル基; C_7-C_{11} アリールカルボニル基;硫黄原子、酸素原子及び/若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロアリールカルボニル基; C_1-C_6 アルキルスルホニル基; C_6-C_{10} アリールスルホニル基;又は、硫黄原子、酸素原子及び/若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロアリールスルホニル基を示すか、或いは、 R^e 及び R^f は、それらが結合している窒素原子を含めて、硫黄原子、酸素原子及び/若しくは窒素原子を1乃至3個含む4乃至7員ヘテロシクリル基(当該ヘテロシクリル基は、ヒドロキシ基及びメチル基から選択される1又は2個の基を有していてもよい)を形成する。);ヒドロキシイミノ基; C_1-C_6 アルコキシイミノ基; C_1-C_6 アルコキシ基; C_3-C_8 シクロアルキルオキシ基; C_1-C_6 ハロゲン化アルコキシ基; C_1-C_6 アルキルチオ基; C_1-C_6 アルキルスルフィニル基;及び C_1-C_6 アルキルスルホニル基からなる群を示し、

置換基群 β は、置換基群 α から選択される基で置換されていてよい C_1-C_6 アル

キル基;並びに、置換基群 α 及び C_1-C_6 アルキル基から選択される基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び/若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロシクリル基で置換された C_1-C_6 アルキル基からなる群を示し、

置換基群 γ は、置換基群 α から選択される基で置換された C_1-C_6 アルコキシ基; 置換基群 α から選択される基で置換された C_1-C_6 アルキルチオ基; 置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_3-C_8 シクロアルキル基; 置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び/若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロシクリル基; 置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール基; 置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び/若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロアリール基; 置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_3-C_8 シクロアルキルオキシ基; 置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び/若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロシクリルオキシ基; 置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリールオキシ基; 置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び/若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロアリールオキシ基; 及び、アリール部分が置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい、 C_6-C_{10} アリール- C_1-C_6 アルコキシ基からなる群を示す。]

を有する化合物又はその薬理上許容される塩。

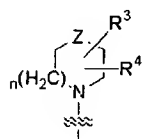
- [2] R^1 が、水素原子、シクロプロピル基又は C_1-C_4 アルキル基である、請求項1に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。
- [3] R^1 が、水素原子、メチル、エチル、プロピル又はシクロプロピルである、請求項1に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。
- [4] R^1 が、水素原子又はメチルである、請求項1に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。
- [5] R^2 が、 $R^a(R^b)N-$ を有する基であり、 R^a 及び R^b が、同一若しくは異なって、それぞれ

、置換基群 α 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル基である、請求項1乃至請求項4から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

- [6] R^a が、置換基群 α 及び置換基群 γ から選択される1個の基で置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル基であり、 R^b が、 $C_1 - C_6$ アルキル基であり、置換基群 α は $C_1 - C_6$ アルコキシ基からなる群であり、置換基群 γ が、置換基群 α から選択される基で置換された $C_1 - C_6$ アルコキシ基；置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい $C_6 - C_{10}$ アリールオキシ基；及び、置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び／若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロアリールオキシ基からなる群である、請求項5に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

- [7] R^2 が、

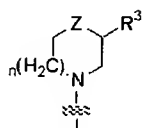
[化3]



を有する基であり、 R^4 が、水素原子であるか、 R^3 と一緒に、置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい $C_3 - C_8$ シクロアルキル基；置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び／若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロシクリル基；置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい $C_6 - C_{10}$ アリール基；又は、置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び／若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロアリール基を形成している、請求項1乃至請求項4から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

- [8] R^2 が、

[化4]



を有する基であり、Zが、単結合、酸素原子、硫黄原子又は式 $R^5N<$ を有する基であり、 R^5 が、置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール基；置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び／若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロアリール基；ホルミル基；置換基群 α 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_2-C_7 アルキルカルボニル基；置換基群 α 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルスルホニル基；置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリールスルホニル基；置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び／若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロアリールスルホニル基；置換基群 α 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_2-C_7 アルコキシカルボニル基；又は式 $R^c(R^d)N-CO-$ を有する基であり、nが、1乃至3の整数である、請求項7に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

- [9] R^3 が、 C_1-C_6 アルコキシ基；置換基群 α から選択される基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基；置換基群 α から選択される基で置換された C_1-C_6 アルコキシ基；置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリールオキシ基；置換基群 γ から選択される基で置換された C_1-C_6 アルキル基；又は、置換基群 γ から選択される基で置換された C_1-C_6 アルコキシ基であり；Zが、単結合であり；nが、2である、請求項8に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。
- [10] R^3 が、水素原子であり、Zが、硫黄原子であり、nが、1である、請求項8に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。
- [11] R^3 が、水素原子であり；Zが、式 $R^5N<$ を有する基であり； R^5 が、置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール基；又は、置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ から選択される基で置換されてい

てもよい、硫黄原子、酸素原子及び／若しくは窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロアリアル基であり:nが、2である、請求項8に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

[12] 請求項11において、下記から選択される1つの化合物又はその薬理上許容される塩：

- ・3-アミノ-4-[(3S)-3-(メキシメチル)ピペリジン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- ・3-アミノ-4-[(3S)-3-(メキシメチル)ピペリジン-1-イル]-6-メチルチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- ・3-アミノ-4-{3-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)プロピル]ピペリジン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- ・3-アミノ-4-{(3S)-[(2-メキシエトキシ)メチル]ピペリジン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- ・3-アミノ-4-{(3S)-3-[(3-メキシプロポキシ)メチル]ピペリジン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- ・3-アミノ-4-(3-{[2-(ジメチルアミノ)-2-オキシエトキシ]メチル}ピペリジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- ・3-アミノ-4-(3-{3-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキシエトキシ]プロピル}ピペリジン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- ・4-[4-(4-アセチルフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-3-アミノチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- ・3-アミノ-4-[4-(4-プロピオニルフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- ・3-アミノ-4-{4-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- ・3-アミノ-4-(4-{4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]フェニル}-1, 4-ジアゼパン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- ・4-[4-(5-アセチルピリジン-2-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-3-

- アミノチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- ・3-アミノ-4-(4-{4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]フェニル}-1, 4-ジアゼパン-1-イル)-6-メチルチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
 - ・3-アミノ-4-{4-[4-(2-メトキシエチル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
 - ・3-アミノ-4-(4-{4-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキシエチル]フェニル}-1, 4-ジアゼパン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
 - ・3-アミノ-4-(4-{4-[3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロピル]フェニル}-1, 4-ジアゼパン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
 - ・3-アミノ-4-{4-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
 - ・3-アミノ-4-{4-[4-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
 - ・3-アミノ-4-(4-{4-[2-(ジメチルアミノ)エチル]フェニル}-1, 4-ジアゼパン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
 - ・3-アミノ-4-{4-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
 - ・3-アミノ-4-{4-[3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
 - ・3-アミノ-4-{4-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
 - ・3-アミノ-4-{4-[4-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
 - ・3-アミノ-4-{4-[4-(2-オキソプロピル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
 - ・3-アミノ-4-{4-[4-(N-ヒドロキシエタンイミドイル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル}チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
 - ・3-アミノ-4-(4-{4-[(2-メチル-1, 3-ジオキサラン-2-イル)メチル]フェニル

ル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
・3-アミノ-4-[4-(2-メチル-1-オキシノ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
・3-アミノ-4-[4-(1, 3-ベンゾキサゾール-6-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
・3-アミノ-4-[4-(4-ヒドロキシイミノ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
・4-[4-(4-アセチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-3-アミノチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
・4-[4-(5-アセチルチオフェン-2-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-3-アミノチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、及び
・3-アミノ-4-(4-{4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-1, 3-チアゾール-2-イル}-1, 4-ジアゼパン-1-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド。

- [13] 請求項1乃至請求項12から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬。
- [14] 骨疾患又は変形性関節症の予防若しくは治療のための、請求項13に記載された医薬。
- [15] 骨疾患が、骨粗鬆症、関節リウマチに伴う骨減少症若しくは骨破壊、骨ペーজেット病、骨折、又は小人症に起因する骨形成不全である、請求項14に記載された医薬。
- [16] 骨粗鬆症が、閉経後骨粗鬆症、老人性骨粗鬆症又はステロイドや免疫抑制剤の使用による続発性骨粗鬆症である、請求項15に記載された医薬。
- [17] 医薬を製造するための、有効成分としての請求項1乃至請求項12から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩の使用。
- [18] 医薬が、骨疾患又は変形性関節症の予防若しくは治療のための医薬である、請求項17に記載された使用。
- [19] 骨疾患が、骨粗鬆症、関節リウマチに伴う骨減少症若しくは骨破壊、骨ペーজেット病、骨折、又は小人症に起因する骨形成不全である、請求項18に記載された使用。

- [20] 骨粗鬆症が、閉経後骨粗鬆症、老人性骨粗鬆症又はステロイドや免疫抑制剤の使用による続発性骨粗鬆症である、請求項19に記載された使用。
- [21] 請求項1乃至請求項12から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効量哺乳動物若しくは鳥類に投与することからなる、骨形成を促進する、骨吸収を抑制する、及び／又は骨密度を改善する方法。
- [22] 骨疾患又は変形性関節症を予防若しくは治療するための、請求項21に記載された方法。
- [23] 骨疾患が、骨粗鬆症、関節リウマチに伴う骨減少症若しくは骨破壊、骨ペーজেット病、骨折、又は小人症に起因する骨形成不全である、請求項22に記載された方法。
- [24] 骨粗鬆症が、閉経後骨粗鬆症、老人性骨粗鬆症又はステロイドや免疫抑制剤の使用による続発性骨粗鬆症である、請求項23に記載された方法。
- [25] 哺乳動物が、ヒト、ウマ、ウシ又はブタであり、鳥類が、ニワトリである、請求項21乃至請求項24から選択されるいずれか1項に記載された方法。
- [26] 請求項1乃至請求項12から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効量、ヒトに投与することからなる、請求項21乃至請求項24から選択されるいずれか1項に記載された方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/007025

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.⁷ C07D495/04, A61K31/4365, 31/4545, 31/4725, 31/496, 31/5377,
31/541, 31/55, 31/551, 31/553, 31/554, A61P19/02, 19/08,
19/10, 29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.⁷ C07D495/04, A61K31/4365, 31/4545, 31/4725, 31/496, 31/5377,
31/541, 31/55, 31/551, 31/553, 31/554, A61P19/02, 19/08,
19/10, 29/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAplus (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2003/103661 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.),	1-11, 13, 14, 17, 18
Y	18 December, 2003 (18.12.03),	15, 16, 19, 20
A	Page 59, line 24; examples & US 2004/0053957 A1 & EP 1513516 A1	12
Y	MIYAZAKI, T. et al., Reciprocal role of ERK and NF-kappaB pathways in survival and activation	15, 16, 19, 20
A	of osteoclasts, J.Cell.Biol., 2000, Vol.148, No.2, pages 333 to 342	1-14, 17, 18
Y	JP 2003-522766 A (Astra Zeneca AB.),	15, 16, 19, 20
A	29 July, 2003 (29.07.03), Par. No. [0057] & US 2002/0107252 A1 & EP 1261600 B1 & WO 2001/058890 A1	1-14, 17, 18

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
27 June, 2005 (27.06.05)

Date of mailing of the international search report
19 July, 2005 (19.07.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/007025

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	WO 2003/029242 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.), 10 April, 2003 (10.04.03), Page 1, lines 4 to 21 & US 2004/0192943 A1 & EP 1448545 A1	15, 16, 19, 20 1-14, 17, 18
X A	KADUSHKIN, A.V. et al., Synthesis and biological characteristics of 4-(phenylamino)- and 4-(dimethylamino)-3-cyanopyridine-2-thiones and derived thieno[2,3-b]pyridines, Khimiko- Farmatsevticheskii Zhurnal, 1992, 26(11-12), pages 62 to 66	1-6 7-20
A	JP 7-76586 A (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), 20 March, 1995 (20.03.95), (Family: none)	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/007025

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 21-26

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 21 to 26 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of the PCT Rule 39.1(iv), to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/007025

This international search has been made on the assumption that the wavy line attached to the functional group in [Chemical formula 2], [Chemical formula 3], or [Chemical formula 4] in claim 1, 7, or 8 does not exist.

This international search has been made by reading "a group represented by..." for "a group having..." in claim 1, 5, 7, 8, or 11.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int.Cl. ⁷ C07D495/04, A61K31/4365, 31/4545, 31/4725, 31/496, 31/5377, 31/541, 31/55, 31/551, 31/553, 31/554, A61P19/02, 19/08, 19/10, 29/00		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int.Cl. ⁷ C07D495/04, A61K31/4365, 31/4545, 31/4725, 31/496, 31/5377, 31/541, 31/55, 31/551, 31/553, 31/554, A61P19/02, 19/08, 19/10, 29/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
日本国実用新案公報	1922-1996年	
日本国公開実用新案公報	1971-2005年	
日本国実用新案登録公報	1996-2005年	
日本国登録実用新案公報	1994-2005年	
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
Caplus(STN), REGISTRY(STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 2003/103661 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC) 2003.12.18, 第59頁第24行目、実施例 & US 2004/0053957 A1 & EP 1513516 A1	1-11、 13、14、 17、18
Y		15、16、 19、20
A		12
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 27.06.2005		国際調査報告の発送日 19.7.2005
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 刈野 留香 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	MIYAZAKI, T., et al., Reciprocal role of ERK and NF-kappaB pathways in survival and activation of osteoclasts, J Cell Biol, 2000, Vol. 148, No. 2, p. 333-342	15、16、 19、20
A		1-14、 17、18
Y	JP 2003-522766 A (アストラゼネカ・アクチエボラーグ) 2003.07.29, 段落【0057】 & US 2002/0107252 A1 & EP 1261600 B1 & WO 2001/058890 A1	15、16、 19、20
A		1-14、 17、18
Y	WO 2003/029242 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 2003.04.10, 第1頁第4-21行目 & US 2004/0192943 A1 & EP 1448545 A1	15、16、 19、20
A		1-14、 17、18
X	KADUSHKIN, A. V. et al., Synthesis and biological characteristics of 4-(phenylamino)- and	1-6
A	4-(dimethylamino)-3-cyanopyridine-2-thiones and derived thieno[2,3-b]pyridines, Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal, 1992, 26(11-12), p. 62-66	7-20
A	JP 7-76586 A (吉富製薬株式会社) 1995.03.20 (ファミリーなし)	1-20

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 21-26 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 21-26 は治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT規則 39.1(iv) の規定により、国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

請求の範囲1、7、8における[化2]、[化3]、[化4]で表される官能基における波線については、存在しないものとして国際調査を行った。

請求の範囲1、5、7、8、11における「…を有する基」なる記載については、それぞれ「…で表される基」と読み替えて国際調査を行った。